



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه جهت دریافت دکترای تخصصی جراحی عمومی

عنوان:

**بررسی سطح هموسیستئین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن**

**استاد راهنما:**

دکتر حسین پارسا

**استاد مشاور:**

دکتر سید امیر فرزام

**استاد مشاور آمار:**

دکتر زهره یزدی

**نویسنده:**

دکتر سعید شمس نصرتی

تقدیر و تشکر

از استاد که تقدیرم جناب آقای دکتر پارسا، به دلیل یاریها و راهنماییهای بی چشمداشت  
ایشان که بسیاری از سختیها را برایم آسانتر نمودند.

تقدیم به

پدر و مادر عزیز و مهربانم

که در سختی ها و دشواری های زندگی، همواره یاری دلسوز و فداکار

و پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بوده اند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
۲	فصل اول: بیان مساله
۳۷	فصل دوم: بررسی متون
۴۱	فصل سوم: روش اجرا و طراحی تحقیق
۴۴	فصل چهارم: یافته ها
۶۵	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۶۹	منابع
۷۲	چکیده انگلیسی

## فهرست نمودارها و جداول

صفحه

عنوان

نمودار شماره ۱: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس جنس.....	۴۵
نمودار شماره ۲: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس سن.....	۴۶
نمودار شماره ۳: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس میزان سیستمین.....	۴۷
نمودار شماره ۴: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس سابقه مصرف سیگار.....	۴۸
نمودار شماره ۵: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس سابقه فشار خون بالا.....	۴۹
نمودار شماره ۶: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس نوع بیماری.....	۵۰
نمودار شماره ۷: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس بیماری زمینه ایی.....	۵۱
جدول شماره ۱: مقایسه ارتباط بین جنس و میزان سیستمین خون در گروه مورد مطالعه.....	۵۲
نمودار شماره ۸: مقایسه ارتباط بین جنس و میزان سیستمین خون در گروه مورد مطالعه.....	۵۳
جدول شماره ۲: مقایسه ارتباط بین میانگین هموسیستئین و گروه سنی در گروه مورد مطالعه.....	۵۴
نمودار شماره ۹: مقایسه ارتباط بین سن و میزان سیستمین خون در گروه مورد مطالعه.....	۵۵
جدول شماره ۳: مقایسه ارتباط بین فراوانی سابقه فشار خون بالا و میزان هموسیستئین خون در گروه مورد مطالعه.....	۵۶
نمودار شماره ۱۰: مقایسه ارتباط بین سابقه فشار خون بالا و میزان هموسیستئین خون در گروه مورد مطالعه.....	۵۷
جدول شماره ۴: مقایسه ارتباط بین میانگین و انحراف معیار هموسیستئین و سابقه فشار خون بالا در گروه مطالعه.....	۵۸
جدول شماره ۵: مقایسه ارتباط بین سابقه مصرف سیگار و میزان سیستمین خون در گروه مورد مطالعه.....	۵۹
نمودار شماره ۱۱: مقایسه ارتباط بین سابقه مصرف سیگار و میزان سیستمین خون در گروه مورد مطالعه.....	۶۰
جدول شماره ۶: مقایسه میانگین و انحراف معیار هموموسیستئین در دو گروه مصرف کننده سیگار و عدم مصرف کننده سیگار.....	۶۱

- جدول شماره ۷: مقایسه ارتباط بین سابقه بیماری زمینه ایی و میزان سیستئین خون در گروه مورد مطالعه..... ۶۲
- نمودار شماره ۱۲: مقایسه ارتباط بین سابقه بیماری زمینه ایی و میزان سیستئین خون در گروه مورد مطالعه..... ۶۳
- جدول شماره ۸: مقایسه ارتباط بین میانگین و انحراف معیار میزان هموسیستئین و سابقه بیماری زمینه ایی در گروه مورد مطالعه..... ۶۴

## چکیده:

**مقدمه:** هموسیستئین یک اسید آمینه کوچک حاوی سولفور است که در صورت افزایش در سرم باعث ایجاد عوارض گوناگونی میشود که از جمله آن به بیماریهای عروقی و قلبی می توان اشاره کرد. در این مطالعه به بررسی عوامل مؤثر در ایجاد عوارض همراه هموسیستئین بالا نظیر سن، جنس، بیماری زمینه ای و مصرف سیگار بررسی پرداخته شد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه توصیفی - تحلیلی ۹۴ بیمار مبتلا به بیماری مزمن شریانی بستری در بیمارستان ولایت شهر قزوین در سال های ۱۳۹۳-۱۳۹۲ تحت مطالعه قرار گرفتند. نمونه گیری به صورت غیراحتمالی و به روش آسان صورت گرفت. اطلاعات مربوط به سن، جنس، وجود بیماری زمینه ای (دیابت، فشارخون بالا، هیپرلیپیدمی)، مصرف سیگار از همه بیماران جمع آوری و ثبت گردید. جهت بررسی میزان هموموسیستئین از همه بیماران نمونه سرمی به صورت ناشتا گرفته و به روش الیزا اندازه گیری شد. اطلاعات جمع آوری شده توسط پرسشنامه و نتایج سطح هموموسیستئین خون وارد نرم افزار آماری SPSS شده و با استفاده از روشهای آماری توصیفی و تی تست و کای اسکوار تحلیل گردید.

**یافته ها:** در این مطالعه ۳۱ (۳۳٪) زن و ۶۳ (۶۷٪) مرد با میانگین سنی ۶۹ سال وارد مطالعه شدند. ۱۶ درصد بیماران دارای سطح هموموسیستئین پایین ۱۰ و ۸۴ درصد دارای هموموسیستئین بالای ۱۰ بودند. نتایج مطالعه نشان داد که سطوح هموموسیستئین در افراد دارای فشار خون بالا، بیماری زمینه ای، سیگار، جنس مذکر و سن بالای ۷۰ سال بالاتر از ۱۰ بود و دارای تفاوت معنی داری بود ( $p < 0.05$ ).

**بحث و نتیجه گیری:** میزان هموموسیستئین در افراد مبتلا به بیماری فشار خون، بیماری زمینه ای، سیگاری، سن بالا و در مردان بالاتر بود.

**کلیدواژه ها:** هموموسیستئین، ایسکمی مزمن شریانی

# فصل اول

## مقدمه و بیان مساله



## مقدمه:

بیماری عروق محیطی (Peripheral Artery Disease (PAD یک سندرم آترو ترومبوتیک است که با تنگی و انسداد عروق محیطی به طور مشخص اندام تحتانی شناسایی می گردد. PAD به هر دو صورت علامتدار و یا بدون علامت سبب افزایش ریسک ترومبوز می گردد. حدود هشت میلیون نفر از جمعیت آمریکا و همچنین ۲۰ درصد افراد بالای ۵۵ سال، به بیماریهای عروق محیطی اندام تحتانی مبتلا می باشند. ترومبوز تشکیل تدریجی لخته بوده که معمولا در دیواره ی شریان آسیب دیده ناشی از آترواسکلروز ایجاد می شود. ترومبوز ممکن است به آنوریسم شریانی بیانجامد. تظاهرات ناشی از انسداد ترومبوز حاد شریانی همانند انسداد آمبولی است که در مورد آن بحث شده است. بنابراین درمان ترومبوز به دلیل اثرات تحلیلی روی رگ و نیاز به جراحی ترمیمی خیلی وسیع تر به منظور بازسازی جریان خون در مقایسه با جراحی در آمبولی، مشکل تر است (۱).

## بررسی و یافته های تشخیصی:

آمبولی شریانی معمولا براساس ماهیت بروز ناگهانی یا حاد علایم و تعیین منبع ایجاد کننده ی آمبولی تشخیص داده می شود.

اکوکاردیوگرافی دوبعدی قفسه ی سینه یا TEE، تصویربرداری از قفسه ی سینه و الکتروکاردیوگرافی (ECG) ممکن است بیماری قلبی زمینه ای را آشکار نماید.

اولتراسونوگرافی غیرتهاجمی داپلکس و داپلر می توانند وجود و وسعت آترواسکلروز زمینه ای را تعیین کنند.

علاوه بر این، آرتریوگرافی نیز ممکن است انجام شود.

زمان ترومبوز شریانی ، به علت آن وابسته است. درمان انسداد حاد ناشی از آمبولی معمولاً به دلیل حساسیت زمان به عنوان نقش حیاتی در نجات بیمار ، به جراحی نیاز دارد. از آنجا ترومبوز شریانی یک حادثه ی ناگهانی بوده و به علت عدم ایجاد گردش خون جانبی ، بیمار فوراً به فلج که آخرین مرحله است ، پیش می رود. درمان با هپارین به منظور پیشگیری از تشکیل بیشتر آمبولی و توقف وسعت ترومبوز موجود ، فوراً شروع می شود. معمولاً اولین میزان تجویز شده هپارین به صورت بولوس داخل وریدی ۵۰۰۰ واحد یا ۶۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بوده و سپس به صورت انفوزیون ۱۲ واحد بر کیلوگرم در ساعت ادامه می یابد تا هنگامی که بیمار تحت جراحی قرار بگیرد (۲).

### درمان جراحی:

خارج کردن آمبولی اورژانسی در صورت زنده بودن اندام درگیر ، یک روش انتخابی است. آمبولی شریانی معمولاً توسط جای گذاری یک کاتتر و خارج نمودن آمبولی از شریان درمان می گردد. کاتتر از طریق ایجاد برش در منطقه ی کشاله ی ران وارد شده و به داخل شریان درگیر ، به منطقه ی دور آن هدایت می گردد. بالون کاتتر توسط نرمال سالین استریل باد شده و همانطور که کاتتر به عقب کشیده می شود، ترومبوز خارج می گردد. این کار شامل برش رگ و خارج سازی لخته است.

### درمان داخل عروقی:

وسایل ترومبکتومی مکانیکی از طریق جلد نیز ممکن است جهت درمان ترومبوز حاد به کار روند. کلیه ی وسایل داخل عروقی جهت دسترسی به سیستم شریانی بیمار و قرار دادن کاتتر در شریان بیمار و به دست آوردن ترومبوز، ضروری می باشند. رویکرد و روش کار همانند آنچه که در آنژیوگرام به کار می رود، می

باشد که از طریق کشاله ی ران وارد شریان فمور می شوند. برخی وسایل به یک برش کوچک در ناحیه ی شریان بیمار نیاز دارند این وسایل ممکن است شامل:

۱- یک جت رو به عقب جریان مایع جهت جدا شدن و کندن ترومبوز

۲- یک سیم چرخشی سینوسی شکل آمیخته با داروهای ضد لخته که به طور همزمان لخته را حل می کنند

۳- اولتراسوند با فرکانس بالا و انرژی پایین جهت حل کردن لخته ی انسدادی

عوارض ناشی از استفاده از هر کدام از این وسایل داخل عروقی ممکن است شامل جداشدگی شریان یا آمبولی شریان دیستال باشد.

### درمان دارویی:

به منظور پیشگیری از انتشار لخته و کاهش بروز نکروز عضله، در صورت بروز گردش خون جانبی، درمان ممکن است به صورت تجویز ضدانعقاد تزریقی یا هپارین باشد. استفاده از داروهای حل کننده ی ترومبوز داخل شریانی به رفع آمبولی کمک می کنند.

داروهای ترومبولیتیک اختصاصی فیبرینی (مانند فعال کننده پلاسمینوژن بافتی t-PA)، آلتپلاز، اکتیواز ] و فعال کننده پلاسمینوژن تک زنجیره نوع اوروکیناز scu-PA ]، پرواوروکیناز از گردش خون سیستمیک فیبرینوژن و پلاسمینوژن خالی نکرده و از توسعه ی فیبرینولیز سیستمیک پیشگیری می کند.

گرچه عملکرد دارویی این داروها با یکدیگر متفاوتند، ولی با روش مشابهی تجویز می شوند: کاتتری تحت هدایت اشعه ی ایکس به منظور مشاهده ی لخته و تزریق عامل حل کننده ی لخته وارد می گردد.

درمان با ترومبولیتیک، در هنگام وجود موارد منع استعمال شناخته شده، یا موقعی که اندام ها قادر به تحمل چندین ساعت ایسکمی برای حل کردن لخته (تخریب لخته) نباشند، نباید به کار رود. موارد منع استعمال از این عوامل شامل:

- خونریزی داخلی فعال
- هموراژی عصبی - عروقی
- جراحی بزرگ اخیر
- افزایش فشار خون کنترل نشده
- بارداری

#### آرتریواسکلروز و آترواسکلروز:

آرتریواسکلروز شایع ترین بیماری شریانی است و به معنی "سخت شدن شریان ها" می باشد. این اختلال یک فرآیند منتشر ضخیم شدن فیبرهای عضلانی و لایه های اندوتلیال دیواره ی شریان های کوچک و آرتریول ها است.

آترواسکلروز فرآیند متفاوتی است که لایه ی اینتیمای شریان های بزرگ و متوسط را درگیر می کند. این تغییرات شامل تجمع لیپید ، کلسیم ، اجزای خون ، کربوهیدرات ، بافت فیبروز در لایه ی اینتیمای شریان می باشد . این تجمع مواد را آتروما (atheroma) یا پلاک (Plaques) نیز می گویند. علی رغم تفاوت فرآیندهای پاتولوژیک در این دو اختلال ، به ندرت ممکن است آنها به طور مجرد ایجاد شوند و بنابراین این اصطلاحات اغلب به جای یکدیگر به کار می روند . با توجه به این که آترواسکلروز نوعی بیماری عمومی

شریان ها است ، اما در صورت وجود آترواسکلروز در اندام ها ، معمولاً در سایر قسمت های بدن نیز مشاهده می شود(۴).

### پاتوفیزیولوژی:

شایع ترین اثرات آترواسکلروز در شریان ها شامل موارد زیر می باشند:

- باریکی لومن

- انسداد ناشی از ترومبوز

- آنوریسم

- زخم و پارگی

از نتایج غیر مستقیم، سوءتغذیه و نهایتاً فیبروز ارگان هایی است که به وسیله ی شریان های سخت شده خون رسانی می شوند. تمامی سلول های فعال بافت ها به مقادیر زیادی مواد غذایی و اکسیژن نیاز دارند و نسبت به کاهش تامین هر یک از این مواد حساس هستند. اگر کاهش مواد غذایی و اکسیژن شدید دائمی باشد، این سلول ها دچار نکروز ایسکمیک ( مرگ سلولی ناشی از خون رسانی ناکافی) می شوند و به وسیله بافت فیبروزی که به تغذیه کمتری احتیاج دارد، جایگزین می شود.

آترواسکلروز می تواند در هر نقطه ای از بدن تشکیل شود، اما عمدتاً نقاط دو شاخه شدن شاخه ها و یا عروق کوچک تر شریان ها را درگیر می کنند. در اندام تحتانی و نزدیک شامل آئورت داخل شکمی ، شریان های مشترک ایلپاک ، دهانه ی شریان های سطحی ران و عمقی و شریان سطحی ران در کانال دور کننده به طور ویژه تنگ هستند. در قسمت دور زانو، آترواسکلروز می تواند در هر جایی در طول شریان روی دهد. علی رغم وجود نظریه های زیاد در زمینه پیدایش آترواسکلروز، هیچ نظریه ای به طور کامل پاتوژنز آن را

توضیح نداده است ، اما بخش هایی از نظریه های متعدد همراه با نظریه ی واکنش به صدمه وجود دارند. بر طبق این فرضیه، صدمه سلولهای اندوتلیال احتمالا در اثر اختلالات همودینامیک طولانی مثل جریان پر تلاطم، پرتو، مواد شیمیایی و یا افزایش لیپید خون به طور مزمن در سیستم شریانی به وجود می آیند. صدمه سلول های اندوتلیال باعث ایجاد شرایط مناسب برای تجمع و چسبندگی پلاکت و مونوسیت ها در محل صدمه می شوند. سلول های عضلات صاف مهاجرت کرده و تکثیر می شوند و امکان تشکیل شکلی از ماتریکس کلاژنی و فیبر های الاستیک را می دهند(۵).

از نظر شکل ظاهری ، ضایعات آترواسکلروز دو نوع هستند:

- رگه های چربی

- پلاک فیبروز

رگه های چربی زرد و صاف بوده و همواره کمی به سمت لومن شریان بر جسته شده اند، از لیپید تشکیل شده و سلول های عضلات صاف دراز هستند. این ضایعات در شریان کلیه ی افراد در گروه های سنی مختلف حتی شیرخواران یافت می شوند. مشخص نیست که رگه های چربی مستعد تبدیل به پلاک فیبری هستند یا نه و همچنین ضایعات قابل برگشت می باشند. معمولا باعث بروز علائم بالینی نمی شوند.

پلاک فیبری مشخصه ی آترواسکلروز است که از سلول های عضلات صاف ، فیبرهای کلاژن ، اجزای خون و لیپید تشکیل شده است. سفید یا سفید مایل به زرد با برجستگی به درجات متفاوت به طرف داخل لومن شریان می باشد و به طور کامل شریان را مسدود می کند. این پلاک ها به طور غالب در آئورت شکمی، شریان های کرونر، پشت زانو و کاروتید داخلی یافت می شوند. اعتقاد بر این است که پلاک ضایعه ای غیر قابل برگشت است.

رگه های چربی از ابتدایی ترین ضایعات آترواسکلروز هستند . بسیاری از این رگه های چربی از بین می روند ، اما تعدادی دیگر به پلاک فیبری و نهایتا اتروم تبدیل شده که ممکنست باعث خونریزی ، زخم ، کلسیفیکاسیون ، یا ترومبوز شود و حتی منجر به انفارکتوس میوکارد ، سکته مغزی یا گانگرن می گردد.

تنگی تدریجی لومن شریان یا پیشرفت فرآیند بیماری باعث تحریک ایجاد گردش خون جانبی می شود. گردش خون جانبی شامل عروق از پیش موجودی است که برای ایجاد راهی مجدد برای جریان خون در حضور تنگی یا انسداد شدید به طور همودینامیک مورد استفاده قرار می گیرد. جریان جانبی امکان ادامه ی خون رسانی به بافت ها بعد از محل مسدود شدن شریان را می دهد ، اما اغلب برای تامین نیاز متابولیک کافی نبوده و ایسکمی رخ می دهد.

پیدایش مجاری برای خون جانبی در پاسخ انسدادشریان مشترک ایلپاک راست و قسمت انتهایی محل دو شاخه شدن آئورت(۵)

### اختلالات شریانی -آرترواسکلروز

#### عوامل خطر ساز:

عوامل زیادی باعث آترواسکلروز می شوند. با این که مشخص نیست ، با تعدیل این عوامل خطر ساز می توان از بروز بیماری قلبی-عروقی پیشگیری نمود.

استعمال سیگار یکی از عوامل خطر ساز در پیدایش این اختلال است. نیکوتین جریان خون را به اندام های تحتانی کم کرده و سرعت ضربان قلب و فشار خون را از طریق سیستم عصب سمپاتیک ناشی از انقباض عروق، بالا می برد.علاوه بر این، خطر تشکیل لخته را توسط افزایش چسبندگی پلاکت افزایش می

دهد. با تسهیل ترکیب بیشتر هموگلوبین با منواکسیدکربن بافت ها را از دریافت اکسیژن محروم می کند. تعدادی از افراد مصرف کننده ی سیگار به طور مستقیم ارتباط وسیعی با بیماری دارند. قطع سیگار خطر را کم می کند. عوامل زیاد دیگری نظیر چاقی ، تنش و فقدان ورزش به عنوان عامل موثر در فرآیند بیماری شناخته شده اند.

**پروتئین واکنشی C (CRP)** یک شاخص حساس به التهاب قلبی - عروقی در هر دو حالت سیستمیک و موضعی است. افزایش مختصر CRP سرم در ارتباط با افزایش خطر صدمه ی عروقی به خصوص در افراد با سایر عوامل خطرزا مثل سن بالا، جنس زن، پرفشاری خون، افزایش کلسترول خون، چاقی، افزایش سطح گلوکز خون، سیگار، یا سابقه ی مثبت خانوادگی بیماری قلبی - عروقی بالا می رود. همچنین ارتباط مثبتی بین بیماری عروق محیطی و هموستاتیک یا شاخص های التهابی فیبرینوژن و دی دایمر وجود دارد.

افزایش هموهموسیستئین ارتباط مثبتی با بیماران دارای بیماری شریان محیطی ، مغزی - عروقی و کرونر دارد. هموهموسیستئین یک پروتئین ارتقا دهنده ی انعقاد توسط افزایش فعالیت فاکتور **V** و **XI** است ، در حالی که تضعیف کننده ی فعال سازی پروتئین **C** و افزایش دهنده ی اتصال لیپوپروتئین **a** در فیرین می باشد. این فرآیند ، تشکیل ترومبین و تمایل به تشکیل ترومبوز را افزایش می دهد. اثرات فولات درمانی بر افزایش هموهموسیستئین در جهت ارتقای سطح سلامت قلب و عروق نشان داده نشده ، اما راهنمای برنامه بین المللی آموزش کلسترول (**NCEP**) پیشنهاد می کند که مکمل اسید فولیک ۰,۵ تا ۰,۱ میلی گرم روزانه از بیماران با سابقه ی جدی آترواسکلروز که دلیلی برای وضعیت نامطلوب لیپید خویش ندارند ، نقش محافظت کننده را بازی می کند(۶).



## پیشگیری:

لنگیدن متناوب یک علامت آترواسکلروز عمومی است که می تواند شاخص انسداد شریان کرونر باشد. گمان می رود که رژیم غذایی سرشار از چربی در پیدایش آترواسکلروز دخالت دارد ، به همین دلیل اندازه گیری کلسترول سرم و شروع تلاش هایی در جهت پیشگیری از بروز بیماری نظیر تعدیل رژیم غذایی مطرح است. انجمن قلب آمریکا کم کردن میزان چربی مصرفی در رژیم غذایی ، جایگزینی چربی های اشباع شده توسط چربی های اشباع نشده ، و عدم کاهش کلسترول دریافتی جهت کم کردن خطر بروز بیماری قلبی-عروقی را پیشنهاد کرده است.

در حال حاضر علاوه بر تعدیل رژیم غذایی ، همزمان داروها و ورزش به منظور کاهش سطح چربی خون به کار می روند . برنامه ی بین المللی آموزش کلسترول راهنمای درمان هایپرلیپیدمی ، هدف اولیه ی دستیابی به لیپوپروتئین با دانسیته پائین ( LDL ) کمتر از  $100\text{mg/dl}$  ارایه نموده اند. سطح LDL کمتر از  $70\text{mg/dl}$  برای بیماران با سابقه ی دیابت ، استعمال سیگار ، آترواسکلروز، یا پرفشاری خون پیشنهاد می گردد.

اهداف ثانویه شامل دستیابی به سطح کلسترول توتال کمتر از  $200\text{mg/dl}$  و تری گلیسرید کمتر از  $150\text{mg/dl}$  می باشد.

داروهای طبقه بندی شده تحت عنوان بازدارنده های کاهش دهنده ی HMG-CoA یاستاتین ها شامل آترواستاتین (لیپیتور)،

لوواستاتین (مواکور)، پراواستاتین (پراواکول)، سیمواستاتین، فلوواستاتین (لسکول) و روزوواستاتین (کرسرور)

اولین خط درمان می باشند و در کاهش میزان شیوع وقایع قلبی - عروقی موثر هستند. چند دسته ی دیگر

داروهای مورد استفاده جهت کاهش سطح لیپید شامل عصاره های اسید صفراوی (کولستیرامین [کوستران]، کولس ولام [ولکول]، کولستیپول [کولستید] )، اسید نیکوتینیک (نیاسین [نیاکور ، نیاسپان] )، بازدارنده های اسیدفیریک (جمفیروزیل [لوپید]، فنوفیرات [تریکور]) و نیز بازدارنده های جذب کلسترول (ازتیمیب [زتیا]) هستند. بیماران دریافت کننده ی درمان طولانی مدت این دارو ها، به نظارت دقیق پزشکی نیازمندند.

پرفشاری خون ممکن است به دلیل تشکیل ضایعات آترواسکلروز در عروق پرفشار تسریع شده، به حادثه عروق مغز (CVA ، حمله ی مغزی یا سکته ی مغزی)، بیماری ایسکمیک کلیه، بیماری شدید شریان محیطی (PAD - peripheral Arterial Disense) یا بیماری شریان کرونر بیانجامد . کلیه ی بیماران مبتلا به PAD در جهت دستیابی به کنترل فشار خون با رعایت اقدامات راهنمایی از هفتمین گزارش انجمن کمیته ی بین المللی پیشگیری ، تشخیص ، ارزیابی ، درمان فشار خون بالا ( فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۳۰ میلی متر جیوه و دیاستولیک کمتر از ۹۰ میلی متر جیوه) را می توانند در شرایط طبیعی حفظ نمایند. با این که فقط یک عامل خطر در ایجاد شدن بیماری آترواسکلروز قلبی و عروقی دخالت ندارند ، اما کاملاً روشن است که هر چه تعداد عوامل خطر بیشتر باشد ، احتمال بروز بیماری بالا می رود. بنابراین به رفع کلیه ی عوامل خطرساز قابل کنترل به ویژه استعمال فرآورده های نیکوتین ، بسیار تاکید می شود.(۷)

### تدابیر طبی :

تدابیر طبی آترواسکلروز در ارتباط با تعدیل عوامل خطرساز ، یک برنامه ی ورزش کنترل شده به منظور بهبود گردش خون و ظرفیت عملکردی ، دارودرمانی ، و نیز روش های مداخله ای یا جراحی گرفت می باشد.

## درمان جراحی:

روش جراحی عروق به دو گروه تقسیم می شوند:

روش های جراحی جریان داخلی که تامین خون رسانی از راه آئورت به شریان رانی صورت می پذیرد

روش های جراحی جریان خارجی که به عروق خونی زیر شریان رانی خون رسانده می شود.

## اقدامات تصویر برداری:

چندین روش تصویربرداری به عنوان درمان مکمل برای روش جراحی اهمیت دارند . در صورت

تشخیص یک یا چند ضایعه متعدد در هنگام آرتریوگرام، آنژیوپلاستی، که آنژیوپلاستی داخل لومنی از طریق

جلد (PAT) نیز نامیده می شود، می تواند انجام شود. بعد از دریافت بی حسی موضعی، یک کاتتر دارای

بالون در انتهایش با یک مانور از محل تنگی عبور داده می شود. اگرچه برخی متخصصان معتقد هستند که این

روش توسط کشیدگی بیش از حد رشته های ارتجاعی سمت غیر بیمار دیواره شریان (اتساع یافته) باعث

بهبود جریان خون می شود، اما اغلب معتقدند که این روش لومن شریان را توسط "شکستن" و صاف کردن

پلاک در دیواره ی رگ عریض می کند.

## عوارض PAT شامل موارد زیر است:

- تشکیل هماتوم

- آمبولی

- جدا شدن (جدایی ایتیم) رگ

- انسداد حاد شریان

- خونریزی

برای کاهش خطر انسداد مجدد، استنت (یک لوله توری کوچک استیل زنگ نزن) ممکن است برای حمایت از دیواره ی عروق خونی و پیشگیری از کلاپس فوری بعد از باد کردن بالون گذاشته شود. استنت های مختلف و استنت - گرافت ممکن است برای تنگی های کوتاه مدت به کار رود. عوارض در ارتباط با استفاده از استنت یا استنت -گرافت ، شامل موارد زیر می باشند:

۱. آمبولی در ناحیه ی دور

۲. جابجایی گرافت

۳. خونریزی

۴. عفونت گرافت

#### اختلالات شرایین محیطی:

بیماری عروق محیطی (PVD) شامل بیماری های شریان ، وریدی و سیستم لنفاوی است. در شرایط بالینی ، لغت PVD معمولاً جهت شرح دادن بیماری شریان های محیطی به کار می رود. PVD به صورت فزاینده ای شایع است و می تواند عامل از دست دادن اندام و گاهی زندگی ، شود.

آترواسکلروز سردسته علل بیماریهای انسدادی شریانی اندام در بیماران بالای ۴۰ سال است و بیشترین

موارد وقوع در دهه ششم و هفتم عمر می باشد(۸)

## علل و عوامل خطر:

بیماری انسدادی شریانی محیطی به صورت اولیه توسط آترواسکلروز ایجاد می شود، فرایندی که به آهستگی جریان خون شریان را کاهش می دهد و ممکن است تدریجا منجر به انسداد کامل شریان های متوسط و بزرگ شود. مبتلایان به PVD اغلب به مشکلات سلامتی دیگری که به همراه آترواسکلروز دیده می شود هم دچارند که از آن جمله به بیماری عروق کرونر، انفارکتوس قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، تنگی کاروتید، سکته مغزی و بیماری کلیوی اشاره کرد.

اندام های تحتانی بیش از اندام های فوقانی مستعد ابتلا به بیماری های انسدادی شریانی و آترو اسکلروز هستند چون سیستم کولترال طبیعی اندام های فوقانی کمتر مستعد این بیماریهاست. شایع ترین محل های تنگی که اندام های تحتانی را مشروب می کنند محل دو شاخه شدن آئورتو ایلیاک و فمورال است. شریان ها می توانند به صورت حاد توسط آمبولی، ترومبوز، تروما، اسپاسم عروق و یا ورم مسدود شوند. (۱) فاکتور های متعددی که خطر ترومبوز را افزایش می دهند عبارتند از: چاقی، عفونت، افت فشار خون، کاهش برون ده قلبی، آنوریسم ها، آئورت دیسکان

تظاهرات بالینی انسداد مزمن شریانی ممکن است ۴۰-۲۰ سال بروز نکند.

لنگش که معمولا شروع بی سرو صدا دارد عموما در مرد ها رخ می دهد و شیوع آن در خانم ها بعد از یائسگی افزایش می یابد. معمولا لنگش در مردان در دهه ششم یا هفتم زندگی پیدا می شود و نزدیک به نیمی از مراجعه کنندگان با لنگش، بیماری کرونری شدید هم همراه با آن دارند .

## تظاهرات بالینی:

مهمترین شکایات بیمار در انسداد مزمن شریانی، لنگش متناوب و درد هنگام استراحت است. مراجعین به صورت تپیک، درد را به صورت یک فشار سفت در عضلات ساق پا یا با سن و یا اسپاسم نیز با احساس سوزش که در طول راه رفتن ایجاد شده و حین استراحت از بین می رود، توصیف می کنند. لنگش همچنین ممکن است به صورت یک واماندگی در لگن یا ساق پا پس از فعالیت بروز کند. درد لنگش معمولاً با ایستادن یا نشستن ایجاد نمی شود.

گز گز و مورمور بوسیله فعالیت نشانه ایسکمی اعصاب محیطی به علت پدیده‌های به نام دزدی شریانی است این پدیده هنگامی رخ می دهد که مویرگهای عضلات به علت هیپوکسی تاحداً کمتر متسع شده اند. یافته های عینی همراه با نارسائی شریان شامل از بین رفتن یا ضعیف شدن نبض های محیطی، کاهش اندکس مچ پا - بازویی، قرمزی و رنگ پریدگی نواحی مربوط به بالا بردن اندام، هیپر تروفی انگشت شست پا، سردی پوست، ریزش موی اندام، آتروفی بافت ها، زخم و گانگرن، قرمزی وابسته به آویزان بودن (تغییر رنگ به ارغوانی تیره در پا یا ساق)، ناخن های ضخیم و شکننده و پوست به ظاهر درخشانده، لکه لکه شدن، فلج و پارستزی در شرایط تهدید کننده حیات رخ می دهند (۹).

یافته های آزمایشگاهی می تواند شامل سطوح غیر طبیعی همو گلوبین و افزایش BUN، کراتینین و سدیم باشد که خود ممکن است منجر به بدتر شدن خونرسانی محیطی شود.

## یافته های تشخیصی:

- (۱) ABI (اندکس مچ پای-بازویی) می تواند بر بالین بیمار محاسبه شود .
- (۲) مطالعات اولتراسوند داپلر می تواند وضعیت جریان خون را مشخص کند .
- (۳) اکسی متری پوستی ،سطوح اکسیژن و دی اکسید کربن بافتی را اندازه می گیرند .
- (۴) تصویر برداری های رنگی جریان ، جریان خون را در عروق ،قابل رویت می سازد .
- ۵ آنژیو گرافی (استاندارد طلایی)، یک آزمایش مشخص برای مواردی است که باید جراحی انجام شود و مجرای عروق خونی را مشخص می کند .

## CT-MRI (۶)

### تدابیر طبی:

انتخاب درمان مناسب شامل روشهای حمایتی، درمان دارویی، مداخلات غیر جراحی و جراحی می باشند.

### درمان های حمایتی:

کاهش خطر شامل قطع استعمال دخانیات -مراقبت از پوست -ورزش -تغییرات رژیم غذایی(رژیم کم چربی ،کم کلسترول و حاوی میوه و سبزیجات )می باشد.درمان هیپر تانسیون وکنترل فشار خون در مبتلایان به هیپرتانسیون حائز اهمیت است ولی از کاهش بیش از حد فشار خون باید جلوگیری نمود.

## درمان های دارویی:

گزارش شده است که پنتوکسی فیلین و اسکوزیته خون را کاهش و انعطاف پذیری گلبولهای قرمز را افزایش می دهد و در نتیجه جریان خون محیطی افزایش می یابد. سیلواستازول به عنوان یک وازودیلاتور عمل می کند و خواص ضد پلاکت دارد. مهارکننده های پلاکت، آسپرین و کلو پیدگروول برای کاهش خطر آمبولی در بیماران با PVD مصرف می شود.

درمان جراحی: ترمیم عروق توسط جراحی بیشتر برای مناطق طولانی تر تنگی یا وجود انسداد بعد از شروع جریان های ایلیاک مناسب است.

اقدامات جراحی بیماری عروق محیطی، ریواسکولاریزاسیون نامیده می شود و برای بیمارانی که تظاهرات ناتوان کننده، شدید و پیشرونده، مثل ایسکمی استراحتی دارند نگه داشته می شود. معمولاً پیش از جراحی برای مشخص کردن سطح جریان خون یا محل های انسداد آنژیوگرافی انجام می شود.

ریواسکولاریزاسیون می تواند با روش های داخل عروقی (آنژیو پلاستی، آترکتومی و جا گذاری استنت) یا ساخت مجدد عروق با گرافت صورت بگیرد. (۱)

برای بیش تر از ۲۰ سال، افزایش آرام و متوسط غلظت تونال هموستئین (tHCY) همراه با افزایش ریسک بیماری های آترو ترومبوتیک بوده است ولی در سال های اخیر اندازه گیری این غلظت پیشنهاد کننده ارتباط هموستئین با این حوادث بوده است. این ارتباط مستقل از سایر فاکتورها بوده است و در خلال بسیاری از مطالعات ارتباط هموستئین با حوادث آترو ترومبوتیک به شکل قوی و وابسته به دوز بوده و از نظر بیولوژیکی نیز قابل قبول بوده است.



در حدود ۳۰ سال قبل ارتباط هیپرهموهموسیستئینی با افزایش ریسک بیماری های عروقی آتروترومبوتیک مطرح شده است اما اخیراً شواهد کافی پیشنهاد کننده این ارتباط و وابسته به دوز بودن تایید شده است اما نیاز به ثابت شدن این موضوع و تبدیل آن همچنان احساس می شود.

با وجود شواهد قوی مطرح شده در بررسی ها و مقایسه مطالعات و randomized trial ثابت شده است که سطح پایین tHCY همراهی با کاهش معنادار در بیماریهای آتروترومبوتیک عروقی داشته است. علاوه بر آن اندازه گیری tHCY باید به شکل استاندارد دریابید. همانگونه که اندازه گیری سطح tHCY یک مارکر مفید از نظر ریسک بیماری عروقی است، درمان با مولتی ویتامین نیز یک امکان درمانی در افراد با ریسک بیماریهای عروقی آتروترومبوتیک باشد. از این رو غنی کردن غذا با اسید فولیک و تعمیم آن به سطح سلامت عمومی جامعه یک هدف مهم است.

در حدود ۲/۳ از کل بیماران علامت دار آتروترومبوتیک عروقی در کشورهای توسعه یافته تحت تاثیر فاکتورهای ژنتیکی و محیطی متعدد می باشد. یک علامت اضافی به عنوان ریسک فاکتور عروقی مسبب را افزایش هموستئین پلاسما گزارش شده است.

هموستئین یک آمینو اسید سولفور است شامل سولفودریل می باشد که از مشتقات متیلاسیون متابولیک یک میتونین خوراکی است و در پروتئین حیوانی به وفور یافت می شود. هموستئین به چهار شکل در پلاسما یافت می شود. حدود ۱٪ به شکل تیول آزاد وجود دارد. ۷۰-۸۰٪ به شکل پروتئین های پلاسما علی الخصوص آلبومین دیسولفید باند می شود و باقی مانده (۲۰-۳۰٪) که با ترکیب با آنها هموهموسیستئین سیستئسن دی سولفید را شکل می دهد. به ترکیب هر چهار فرم آن، هموهموسیستئین توتال پلاسما یا سرم گفته می شود (tHCY).

## هایپرهموسیستئینمیا:

یک tHCY غیر طبیعی با یک شکست اختیاری در تجمع که در یک جمعیت نرمال روی می دهد مشخص می شود به همان اندازه که فشار خون بالا و کلسترول بالا در یک جمعیت نرمال مشخص می شود. برای مثال بعد از لود شدن میتونین، هایپرهموسیستئینها به عنوان یک tHCY بیش از ۲ SD بالای میزان معمول مشخص می شود. در زمان ناشتایی (گرسنگی) افراد، tHCY نرمال بطور عمومی بین ۵-۱۵ میکرومول می باشد و گرسنگی های بیشتر به سه بخش کم و متوسط و حاد (۱۶-۳۰) و (۳۱-۱۰۰) و بیش از صد تقسیم بندی می شود. متابولیسم هموستئین شامل دو بخش است ۱- متیلاسیون مجدد ۲- ترنس سولفوراسیون.

متیلاسیون مجدد: در شرایط دریافت پروتئین کم هموستئین به صورت اولیه به یک یا دو مسیر متیلاسیون مجدد متابولیزه می شود. در کبد سنتز اولیه هموستئین همراه متیلاسیون مجدد می باشد که بوسیله بتاهموسیستین ترانسفراز انجام می شود که بتا این (Betaine) به عنوان دهنده میتل می باشد. در اغلب بافت های دیگر فرآیند متیلاسیون مجدد توسط میتوسین سنتتاز کاتالیز می شود که در این مسیر میتل تترا هیدروفولات به عنوان دهنده محسوب می شود. شکل این نوع دهنده میتل وابسته به حضور متیلن تترا هیدروفولات است که از راه رژیم غذایی حاوی فولات بدست می آید و ویتامین B<sub>۱۲</sub> و آنزیم میتل تترا فولات ردوکتاز (MTHFR) به عنوان فاکتورهای اساسی و الزامی برای سنتز میتونین می باشد.

تراسولفوراسیون: هنگامی که مسیر متیلاسیون مجدد اشباع شد یا نیاز به هموسیستئین وجود داشت هموستیستئین به سیستاتینون تبدیل می شود که این فرآیند توسط سیستوتیونین بتاستتاز انجام می شود. ویتامین B<sub>۶</sub> ناپیروودوکسین به عنوان یک کوفاکتور ضربداری است و هموسیستئین را به شکل سولفات متابولیزه کرده و از طریق ادرار دفع می کند.

## فاکتورهای موثر بر متابولیسم هموسیستئین:

عوامل ژنتیکی: رایج ترین عامل ژنتیکی هایپر هموستیستئین امیای حاد و هموستیستین یوریا به علت کمبود هموزایگوس CBS است که در ۱ نفر صد هزار تولد رخ می دهد و عامل افزایش ۴۰ fold در tHCY ناشتا می شود. که یک نشانه اتوزومال رسیو بودن آنی می باشد. علائم کلینیکی آن شامل جابجایی لنزها و دیگر مشکلات چشمی و مشکلات ذهنی در حدود ۵۰٪ و دفورمیتی های اسکلتی، آتروسکلروزیس زودرس و مشکلات زود رس واسکولار (آترومبوتیک) می شود. مشکلات واسکولار در سن کمتر از ۳۰ سال در صدور نیمی از هموزیگوت های درمان نشده رخ می دهد. فرم هتروزیگوس غالباً یا tHCY نرمال همراه است و آن مشخص نیست که آیا هتروزیگوسیستی همراه با ریسک مشکلات وسکولار دارد و یا نه. حداقل ۶۰ موتاسیون CBS شرح داده شده است. دوتا از شایعترین موتاسیون های دیده شده در اغلب کشورها شامل ۱۲۸۷T و G۳۰۷S است. اگرچه علل نادر هایپر هموهوموسیستئینیا حاد و کمبود هموزیگوس MTHFR (کمبود میتونین سنتتاز) و نقص در فعالیت میتونین سنتتاز منجر به بیماریهای ژنتیکی متابولیسم ویتامین B۱۲ می شود. شایعترین نقص آنزیمی همراه با افزایش متوسط هموهوموسیستئین مونوتاسیون نقطه ای در نوکلئوتید ۶۷۷ است که در کد کردن منطقه ژنی مربوط به آنزیم MTHFR در همراهی شکل گرمازای MTHFR (که ۱/۲ فعالیت نرمال را دارد) دیده می شود.

کمبودهای تغذیه ای: همچون میزان فولات خون ویتامین B۱۲ و ویتامین B۶ به tHCY مربوط می شوند هرکس با کمبودهای تغذیه ای که منجر به کاهش میزان فولات و ویتامین b۱۲ یا Vit b۶ در خون می شود در معرض افزایش ریسک هایپرهموهوموسیستئین امیا می شود. که نشان دهنده این است که حدود ۲/۳ هاپر هموهوموسیستئین امیایا بدنبال میزان ناکافی یکی یا تعداد بیشتری از این کوفاکتورهای ویتامین است.

دیگر علل: اختلالات کلیوی بطور رایج باعث هایپرهموهموسیستئین امیا می شود. tHCY ناشتا افزایش با کراتینین سرم افزایش می یابد که نه به علت اختلالات دفع ادرار بلکه به علت اختلال متابولیسم هموهموسیستئین توسط کلیه ها می باشد. میزان توتال هموهموسیستئین در بیماران مزمن کلیوی بیشتر از بیماران آتروترومبوتیک و اسکولار می باشد که باعث می شود اختلالات و اسکولار در بیماران با رئال فیلر مزمن افزایش یابد. میزان غلظت هموهموسیستئین پلاسما با داروهای مختلف و بیماریهایی که با دخالت فولات ویتامین B<sub>۱۲</sub> و B<sub>۶</sub> سرو کار دارند افزایش می یابد و میزان غلظت غیر طبیعی هموهموسیستئین به عنوان یک تشخیص برای برخی از این موقعیت ها بکار می رود.

### اندازه گیری هموسیستئین:

اصلی ترین اندازه گیری با tHCY است که میزان بیولوژیکی هموسیستئین فعال را نشان می دهد(به طور مستقیم یا غیر مستقیم). یک متد دیگر که به طور گسترده استفاده می شود HPLC است.

اندازه گیری می تواند در زمان ناشتایی و یا غیر ناشتایی انجام شود و بعد یا قبل از اضافه کردن میتونین نیز می توان این اندازه گیری را انجام داد. ولی پیشنهاد می شود که tHCY بعد از ناشتایی برای حداقل ۲۲ ساعت اندازه گیری شود تا از افزایش میزان tHCY که ممکن است بعد از خوردن غذا اتفاق می افتد جلوگیری شود. اضافه کردن میتونین راه متابولیزه شدن هموهموسیستئین را باز می کند.

پروسیجر شامل اندازه گیری خط پایه tHCY و میزان استاندارد دوز میتونین ( $0.1 \text{ g/kg}$ ) وزن بدن یا  $3.8$  یا  $0.4 \text{ gr/m}^2$  سطح یدن می باشد و تکرار اندازه tHCY بعد از ۲ تا ۸ ساعت بعد از اضافه کردن میتونین می تواند در تشخیص بیمارانی که متابولیسم مقتل هموهموسیستئین دارند و tHCY ناشتای آنها نرمال است، کمک کننده باشد. همچنین در کسانی که در معرض افزایش ریسک بیماریهای وسکولار هستند نیز کمک

کننده است. به همین جهت این روش برای پزشکان و بیماران مورد قبول است. میزان تغییرات روزانه tHCY در گرسنگی بین افراد سالم کم است. بنابراین یک اندازه گیری به تنهایی منطقی به نظر می رسد. در مردان میزان tHCY حدود ۱ میکرومتر بالاتر از میزان آن در زنان است و غلظت آن با افزایش سن بتدریج افزایش می یابد دو مطالعه گزارش شده که نشان می دهد میزان tHCY تا بیش از ۴۰٪ پایین تر است در طی ۲۴ ساعت اول بعد از یک رخداد حاد و سکولار است که ۷۲ ساعت بعد از آن مجدداً باید چک می شود. اما tHCY اندازه گیری قبل از این حوادث اندازه گیری نشده و بدین صورت مشخص نشده است. که آیا سطح هموهموسیستئین واقعاً در فاز حاد کاهش می یابد یا اینکه عوامل محرک افزایش هموهموسیستئین بصورت فیزیولوژیکی تغییر کرده باشند و یا کمبود تغذیه ای روی داده باشد. اندازه گیری استاندارد شده سطح هموهموسیستئین قابل مقایسه با نوع اندازه گیری در مورد کلسترول است. اکثر آنالیزهای هموهموسیستئین از واحد های اندازه گیری HPLC استفاده نمودند که برای کالیبره کردن مقادیر آن استاندارد سازی لازم می باشد. تحقیقات اروپایی بر روی بیماری های ارثی که روی متابولیسم هموهموسیستئین تاثیر نداشته اند از آزمایشاتی استفاده کرده اند که توانایی مونیتور کردن سطح بالای هموهموسیستئین در نوزاد را دارد و این یک زنگ خطر برای تعیین اندازه استاندارد سطح هموهموسیستئین می باشد.

### شیوع هایپر هموسیستئینمیا:

شیوع هموهموسیستئین احیا در حدود ۵٪ در وضعیت عمومی تخمین زده شده است و در حدود ۱۳ تا ۴۷٪ بیماران علامتدار آترواسکروتنیک عروقی همراه با افزایش سطح هموهموسیستئین می باشد. البته این ارزیابی بر اساس cut off بالای ۹۰ تا ۹۵٪ توزیع هموهموسیستئین در جمعیت عادی می باشد. از نظر ما نسبت بین سطح هموسیستئین خون با افزایش ریسک بیماری های عروقی آترواسکروتنیک بهتر است تعریف

شود. متأسفانه هیچ سطح تعریف شده ای در مورد افزایش ریسک مقدار هموموسیستئین با حوادث عروقی ذکر نشده است ولی ارتباط قطعی بین آنها وجود دارد.

هموموسیستئین و بیماریهای آترومبوتیک عروقی: حوادث عروقی آترومبوتیک برای اولین بار در سال ۱۹۶۹ در بیماران هموموسیستئین اوری کشف شد. اما تا سال ۱۹۷۶ ارتباط روشنی بین این دو ذکر نشد. بعد از آن امکان ارتباط هموموسیستئین یا ژن عمومی شناخته شده آن یعنی MTFHR در بیماری های آترومبوتیک عروقی در ۱۲۰۰۰ بیمار به شکل مقطعی و cohort گذشته نگر بررسی گردید. که نتیجه آن بر این قرار است. در مطالعه کوهورت ارتباط هایپرهموموسیستئین امی و بیماری واسکولار بررسی گردید که ریسک نسبی آن با اطمینان کمتر از ۹۰٪ توسط موسسه انگلیسی بیان گردید. ارتباط قوی بین افزایش سطح هموموسیستئین و افزایش مرگ و میر در بیماریهای کرونر قلبی که از قبل توسط آنژیوگرافی تشخیص داده شد مشاهده گردید. با این وجود ارتباط هایپر هموموسیستئینمی و انفارکت قلبی به روشنی دیده نشد.

مطالعات کراس سکشنال و رترواسپکتیو case control: رترواسپکتیو و کرای سکشنال نقش کمتری از case control داشته اند ولی بیشتر آنها بطور محکمی پیوند بین tHcy و ریسک بیماریهای عروقی را ساپورت می کنند. در سال ۱۹۹۵ بوشی یک متاآنالیز از ۲۷ مطالعه مشاهده ای را گزارش کرد که در میان ۴۰۰۰ بیمار انجام شده یک tHcy افزایش یافته یک افزایش ریسک بیماری های عروقی آترواسکرونی ارتباط داشت. که نشان دهنده این بود که ۱۰٪ از مشکلات قلبی عروقی به علت میزان هموموسیستئین باشد (۵).

به غیر از این مقاله بالای ۴۰ مقاله نیز منتشر شده که از مقاله Bushey دفاع می کند. مطالعات اروپایی نشان می دهد که tHcy به عنوان یک ریسک فاکتور مجزا برای بیماریهای آترواسکروتیک است و میزان

tHCY در حالت گرسنگی همراه با RR بیماریهای آترواسکروتیک عروقی در ۶/۳۵ در مردان و ۱/۴۲ در زنان دارد.

هموهموسیستئین و توسعه بیماری آترواسکروتیک عروقی: مطالعات کراس سکشنال و case control یک ارتباط واضح بین tHCY و گسترش آناتومیکی کاروتید و عروق قلبی و آئورت و بیماری های عروقی پری فرال را نشان می دهد. اما اینها فقط اندازه گیری های جایگزین حوادث عروقی هستند.

نقص های ژنتیکی: فروست، C۶۷۷T پلی مورفیسم را در ژن MTHFR، به عنوان یک کاندید برای ریسک بیماری های عروقی پیشنهاد داد. اما بیشتر مطالعات و یک متاآنالیزی که اخیراً انجام شده روی ۶۰۰۰ بیمار ژنوتیپی این موضوع را تایید نمی کند. ما نمی توانیم توضیح دهیم که چرا ژنوتیپ TT در ژن MTHFR ( که یک علت افزایش tHCY در عموم مردم می باشد) مرتب با افزایش ریسک بیماری های عروقی نیست. یک توضیح با توجه به مطالعات انجام شده نشان می دهد که علت آن به دلیل میزان دریافت فولات می باشد. یک توضیح اضافه نیز هست که ژنوتیپ TT باعث تغییرات مختلف متابولیسم فولات می شود. که باعث در دسترس بودن بیشتر یک Carbon moieties برای سستز تیمیدین می شود که تاثیر بسزایی در سیستم قلبی عروقی دارد.

#### هموهموسیستئین و ترومبوز سیاهرگی :

بیشتر مطالعات رترواسپکتیو و کراس سکشنال یک ارتباط مثبت بین افزایش tHCY و افزایش یک ترومبوز عروقی اولیه recurrent می شود و این با یک متاآنالیز با اندازه گیری میزان هموهموسیستئین ناشتا در بیماران قابل تایید شدن است.

Interpretation: علل اپیدمیولوژیکی بسیاری ارتباط افزایش tHCY با افزایش ریسک بیماریهای

آترواسکروتیک عروقی را نشان می دهد.

مرور سیستماتیزه مطالعات با همان نوع بیماران و همان کنترل ها و همان روش ها و همان نتایج احتمالی

نشان دهنده یک ارتباط واقعی بین tHCy و ریسک عروقی می باشد. همچنین مطالعات نشان می دهد که

افزایش tHCY با افزایش سن و سیگار کشیدن و فعالیت فیزیکی کم و فشار خون بالا و کلسترول پایین مرتبط

است. همچنین در اختلالات اتوزومال ریسو مادرزادی هموزیگوت در متابولیسم هموهموسیستئین که شامل

کمبود CBS / کمبود MTFHR و نقص تولید کوبالامین که سنتز میتونین را مختل می کند همراه می باشد.

غلظت tHCY ۱۰ تا ۵۰ برابر بیشتر از مردمان عادی است و یک علت مهم افزایش ریسک بیماری های

آترو ترومبوتیک زودرس می باشد. بنابراین بحث اینکه tHCY یک ریسک فاکتور مجزا برای بیماریهای

آترو ترومبوتیک عروقی می باشد باید با توجه به یافته های موجود در مطالعات پراسپکتیو کوهورت و

همچنین Failure ارتباط واضح بین مارکهای ژنتیکی و افزایش tHCY و بیماریهای عروقی برخلاف یک

ارتباط واضح بین ژنوتیپ و tHCY بررسی شود. در نهایت TT همچنین ممکن است در tHCY تنها یک مارکر

برای یک ریسک فاکتور دیگر باشد. (مثل شاخص فولات یا برخی علل دیگر) که ریسک CHD را در میان

مردم با کاهش دریافت فولات و Vit B<sub>۱۲</sub> افزایش می دهد.

Biological plausibility of epidemiologic association: مکانیسمی که نشان دهنده این باشد

که هموهموسیستئین می تواند باعث صدمات عروقی شود. واضحاً وجود ندارد. تجربه ها نشان می دهد که

هموهموسیستئین آرتروژن ها را که باعث صدمات عروقی می شوند افزایش می دهد. همچنین

هموهموسیستئین ممکن است بیماریهای ترومبوآمبولیک را افزایش دهد که با صدمات اکسیداتیو روی



اندوتلیوم و از کار انداختن چرخش وازوموتور مستقل اندوتلیوم این کار را انجام می دهد. یک تاثیر آتروژنی و پروترومبوتیک هموموسیستئین ثابت نشده باقی مانده است.

عواملی که هموموسیستئین پلاسما را کاهش می دهد شامل: یک درمان با مولتی ویتامین در طی ۶-۲ هفته که در ۹۰٪ بیماران پاسخ داد. فولیک اسید یک ترکیب شیمیایی سینتتیک است که دوبرابر فولات موثر است. منبع اصلی فولات در غذاها شامل (صبحانه های برشتوک گندمی و نان و میوه و سبزیجات ) می باشد. درمان با فولیک اسید به تنهایی یا ترکیبی با Vit B<sub>۱۲</sub> و Vit B<sub>۱۲</sub> میزان tHCY را کاهش می دهد.

حتی در کسانی که بطور واضح کمبود ویتامین ندارند. فولیک اسید به تنهایی یک درمان موثر بر هایپر هموموسیستئین امیا می باشد. بیماران با دستگاه کلیوی مختل به دوزهای بیشتری نیاز دارند مطالعات انجام شده در ۱۱۴ فرد در ۱۲ گروه کنترل راندومایز شده نیز نشان می دهد که کاهش tHCY که به علت فولیک اسید ایجاد شده بیشتر از میزان کاهش tHCY که توسط فولات خون است. مینیمم دوز موثر فولیک اسید برای رسیدن به بالاترین میزان کاهش هموموسیستئین حدود ۴۰۰ Mg می باشد. دوز بیشتر از این میزان چندان موثر نیست. ولی تاثیر دوز کمتر از ۴۰۰Mg نیز به طور واضح توضیح داده نشده است. دوز مولتی ویتامین مورد استفاده در پایین آوردن هموموسیستئین به علت وابستگی به فاکتورهایی چون ژنوتیپ آنزیمی و احتیاجات غذایی در بیماران مختلف متفاوت است. یکی از مضرات درمان با فولیک اسد، افزایش صدمات عصبی-نخاعی در افرادی که کمبود B<sub>۱۲</sub>vit دارند می باشد که باید در این افراد همراه با فولیک اسید B<sub>۱۲</sub>vit نیز تجویز شود. حداقل باید B<sub>۱۲</sub>vit ۴۰۰mg روزانه تجویز شود. یکی از مضرات B<sub>۱۲</sub>vit نوروپاتی سنسوری پریفرال می باشد که طی ماهها تا سالها اتفاق می افتد و در هایپر هموموسیستئین امیا میزان استفاده از آن ۱۰-۵۰mg روزانه می باشد(۲). در بیماران هپر هموموسیستئین امیای حاد که به علت کمبود CBS ایجاد

شده است با homocysteine therapy می تواند ریسک بیماری های قلبی عروقی را در یک دوره درمانی طولانی مدت کاهش دهد. همچنین استفاده از ترکیب فولیک اسید ۲/۵mg و vitB<sub>۱۲</sub> ۲۵۰mg و vit ۲۵۰mg روزانه، از گسترش آتواسکروز ( با توجه به اندازه گیری پلاکهای اطراف کاروتید) جلوگیری می کند. چون کمبود فولات در دوران حاملگی یکی ریسک فاکتور برای نقص عصبی جنین محسوب می شود و اداره درمان آمریکا در سال ۱۹۹۲ اعلام کرد که زنان در دوره حاملگی باید ۴۰۰mg فولیک اسید روزانه دریافت کنند. یک برنامه غذایی موثر در آمریکا که با غنی کردن مواد غذایی با فولیک اسید می باشد باعث شده است که میزان هموموسیستئین در جمعیت کشور پائین آورده شود بنابراین دوز روزانه فولیک اسد که بتواند میزان tHCY را به طور ماکسیمم کاهش دهد ۴ برابر بیشتر از ۱۰۰mg در مواد غذایی روزانه می باشد که با غنی سازی مواد غذایی امکان پذیر است. همچنین Cereal (برشتوک) حاوی ۱۲۷mg اسید فولیک است که میزان فولات را ۳۰٪ در خون افزایش می دهد که باعث کاهش ۳/۷٪ tHCY می باشد و اگر میزان برشتوک دریافتی روزانه حاوی ۴۰۰mg فولیک اسید باشد میزان tHCY را تا حداقل ۱۱٪ کاهش می دهد که نشان می دهد که میزان فولیک اسید پیشنهادی جهت استفاده روزانه کافی می باشد.

هموموسیستئین یک آمینواسید سولفوهیدریله است که از یک آمینو اسید پایه ای به نام متیونین به دست می آید که در پروتئین های حیوانی یافت می شود. راه تبدیل متیونین به هموموسیستئین توسط فعالیت بسیاری از بیو مولکولها که شامل DNA و پروتئین ها و فسفولیپیدها و نوروترانسمیتر ها هستند انجام می شود. غلظت پلاسمایی هموموسیستئین بسیار مختلف است. اما غلظت درون سلولی هموموسیستئین در یک رنج محدود قرار می گیرد. هموموسیستئین توتال پلاسما یا توتال سرم به ترتیب آزاد و محدود شده و فرم کاهش یافته و اکسید شده هموموسیستئین در خون گفته می شود (۳).

## فاکتورهای موثر بر متابولیسم هموهموسیستئین و علل هایپر هموهموسیستئین امیا:

علل هایپرهموهموسیستئین امیا مولتی فاکتور ال است که بستگی به غلظت ویتامین های گروه B (فولیک اسید، vit B<sub>۱۲</sub> , vit B<sub>۶</sub>) و اختلالات کلیوی و میزان فولات دارد.

پائین آوردن غلظت هموهموسیستئین پلاسما با فولیک اسید و ساپلیمنت ها ویتامین دارو:

در بین ۱۱۱۴ نفر بدون مشکلات کلیوی که میزان فولات خونشان نیز نرمال بود نشان داد که دریافت ۰/۵ mg تا ۵ mg فولیک اسید روزانه میزان tHCY را به اندازه ۲۰٪ کاهش می دهد. حداقل میزان دریافت روزانه فولیک اسید برای حداکثر کاهش میزان هموهموسیستئین حدود ۰/۵ mg است. ویتامین B<sub>۱۲</sub> میزان tHCY را حدود ۷۰٪ کاهش می دهد. مصرف ویتامین B<sub>۶</sub> ۵۰-۲۰ mg روزانه و بتائین کمتر موثر هستند.

اندازه گیری هموهموسیستئین پلاسما: اندازه گیری روتین مورد استفاده تست tHCY ناشتا می باشد. اضافه کردن میتونین ممکن است حساس تر باشد برای متوجه شدن اختلال متابولیسم هموهموسیستئین اما از نظر کلینیکی زیاد مفید نیست و دوز بالای میتونین می تواند به طور نادری لتال متابولیک توکسیک انسفالوپاتی بدهد.

جمع آوری نمونه همراه بررسی: مشتقات خونی معمولا در یک لوله EPTA جمع آوری می شود اما نمونه و لوله ای که هپارینه شده است تاثیری در نتیجه کار ندارد که باید سانتریفیوژ شود در طی یک ساعت یا در یخ تا سانتریفیوژ شدن در طی ۸ ساعت نگهداری شود.

خون سانتریفیوژ نشده که در دمای اتاق برای ۲ ساعت نگهداری شود، فاقد ارزش است.

## Measurement:

تعریف هایپر هموهموسیستئینها: افزایش tHCY پلاسما که غالباً بر طبق arbitrary cut off یافت می شود. هر آزمایشگاهی باید یک محدوده ۴ روزه برای خود داشته باشد که در آن کودکان، بزرگسالان و افراد مسن و زنان باردار باید از هم جدا شوند. در جمعیت هایی که فولیک اسید دریافت می کنند یا مواد غذایی حاوی فولیک اسید می خورند upper limit بطور کلی ۲۰ تا ۲۵ درصد پایین تر از جمعیت هایی است که فولیک اسید دریافت نمی کنند.

هموهموسیستئین و آترو ترومبوزیس: اینکه هایپر هموهموسیستئینها ممکن است باعث آترو ترومبوزیس شود از ۳۰ سال قبل مطرح شده است. زمانیکه بیماران با هموهموسیستئین یوریا غالباً دچار بیماری های عروقی و مرگ های زودرس ناشی از سکته های قلبی می شدند که باعث شد مطالعاتی در مورد اینکه آیا هایپر هموهموسیستئینیا یک ریسک فاکتور برای آترو ترومبوزیس هست یا نه انجام شود.

مطالعات آزمایشگاهی نشان می دهد که افزایش tHCY هم آتروژنیک و هم ترومبوژنیک است. یک مکانیسم پیشنهادی این است که هایپر هموهموسیستئین امیا باعث تغییرات پیچیده در ساختار و عملکرد مغزی، قلبی و عروق محیطی می شود (۵).

Epidemiological evidence: یک مطالعه بین ۱۶۷۸۶ نفر که ۱۲ پروسپکتیو و ۱۸ رتروسپکتیو در یک جامعه سالم می باشد نشان می دهد که با توجه به اندازه گیری راندوم هموهموسیستئین ۲۵٪ افزایش در غلظت معمول tHCY خون با ۱۱٪ افزایش بیماری های قلبی ایسکمیک و ۱۹٪ سکته های مغزی ارتباط دارد. یک متا آنالیز مستقل از ۲۰ مطالعه پراسپکتیو هموهموسیستئین سرم و ریسک بیماری های عروقی که در بین ۳۸۲۰ نفر انجام شده نشان می دهد که ۵ micmol/L افزایش tHCY با ۳۲٪ ای بیماری های قلبی

عروقی و افزایش ۵۴٪ سکتة های مغزی همراهی دارد. در ضمن ارتباط بین شروع افزایش میزان tHCY و حوادث آترو ترومبوتیک عروقی نامشخص است. یافته های مطالعات case control در مقایسه با مطالعات کوهورت نشان می دهد که افزایش tHCY ممکن است بعد از حوادث عروقی جهت حمایت از صدمات بافتی یا ترمیم بافت ها اتفاق بیافتد.

### مطالعات ژنتیکی:

مطالعات انجام شده در بین ۱۱۶۲ نفر با بیماریهای قلبی عروقی و ۱۲۷۵۸ نفر کنترل نشان می دهد که افرادی که ژنوتیپ MTFHR<sup>677TT</sup> دارند. میزان tHCY آنها ۲۰٪ بالاتر از حد نرمال است و ۱۶٪ بیشتر در معرض حوادث ایسکمیک قلبی قرار دارند در مقایسه با افرادی که پلی مور티سم CC دارند.

یک متاآنالیز مستقل در ۷۲ مطالعه که موتاسیون در آن MTFHR دارند در ۱۶۸۴۹ نفر در ترماین شد که نشان می دهد که ۵ micromol/L افزایش در میزان tHcy با افزایش ۴۲ درصدی در بیماری های ایسکمی قلبی و در ۶۵٪ سکتة های مغزی و ۶۰٪ در ترومبو آمبولی سیاهرگی همراهی دارد.

### مطالعات تغذیه ای:

مطالعات انجام شده در ارتباط تغذیه و ریسک حوادث عروقی در طولانی مدت در بین ۵۰۰۰۰ فرد سالم نشان می دهد که کاهش دریافت فولات با افزایش ریسک حوادث قلبی عروقی و سکتة های مغزی ارتباط دارد.

Clinical trail evidence: امروزه ارتباط بین فولیک اسید، Vit B<sub>۱۲</sub>/ Vit B<sub>۶</sub> و حوادث قلبی عروقی و

سکتة های قلبی و مغزی که منجر به مرگ می شود مورد مطالعه قرار گرفته است.

## عملکرد اندوتلیال:

فولیک اسید باعث پیشگیری از Postprandial Endothelial dysfunction در موارد نورمو هموهموسیستتینمیک می شود و عملکرد اندوتلیال در بیماران با هایپر هموهموسیستتینما/هایپر کلسترومیا، دیابت و بیماری های قلبی عروقی را بهبود می بخشد. همچنین تاثیر فولات در اندوتلیوم هنوز حتمی نیست. اما با عملکرد آنتی اکسیدانی به عنوان یک کو فاکتور در پایین آوردن هموهموسیستتین نقش دارد.

ضخیم شدن انتیما شریان کاروتید: یک مطالعه نشان داده است که در بیمارانی که فولیک اسید با مولتی ویتامین دریافت می کنند کمتر دچار تنگی کاروتید می شوند در مقایسه با کسانی که فولیک اسید دریافت نمی کنند. همچنین دیده شده که در ۵۶ نفر با هایپر هموستیستین ها که مشکل کلیوی داشتند ویتامین B<sub>۱۲</sub> ۵۰ mg , B<sub>۶</sub> ۴۰۰mg و فولیک اسید ۵ mg و پلاسبو برای ۶ ماه دریافت کرده اند یک کاهش قابل توجهی در تنگی اینتیمای کاروتید پیدا کردند اما آن هایی که پلاسبو دریافت کرده بودند افزایش تنگی کاروتید پیدا کردند(۷).

تست ورزش الکتروکاردیوگرافی: یک مطالعه دوسوکورانه جهت کنترل پلاسبو در جمعیت معادل ۱۵۸ نفر سالم که از اقوام بیماران با بیماری آترو ترومبوتیک زودرس بودند انجام شد که نشان می داد که tHcy در افرادی که پلاسبو یا فولیک اسید یا ویتامین B<sub>۶</sub> برای دو سال استفاده کرده بودند، کاهش یافته است و همچنین تست ورزش الکتروکاردیوگرافی این افراد نا معمول بوده است.

انسداد شریان کاروتید در مقایسه با لیگاسیون شریان: به دنبال آنژیوپلاتی عروقی ۲۰۵ بیمار تحت درمان با پلاسبو یا ترکیب فولیک اسید ۱mg و ۵,۶mg VitB<sub>۱۲</sub> /pyridoxine ۱۰mg به صورت راندم قرار گرفتند. پس از ۶ ماه بیمارانی که تحت درمان مولتی ویتامینی قرار داشتند یک میزان tHCY اشان کاهش یافته

بود. همچنین مطالعه دیگری که در ۶۲۶ بیمار که استنت گذاری شده بودند انجام شد نشان می دهد که بیمارانی که پلاسبو روزانه یا ترکیب فولیک اسید و Vit B۱۲ و پیریدوکسین برای ۶ ماه دریافت کردند حداقل mean coronary artery lumen diameter را داشتند و میزان restenosis بالاتر رفته بود.

حوادث جدی کلینیکال عروقی: ویتامین هایی که در پیشگیری سکتة مغزی در ۳۶۸۰ بیمار آمریکایی و اسکاتلندی که بین ۳-۱۲۰ روز برایشان اتفاق افتاده بود و میزان هموموسیستئین ۲۵٪ بالای حد نرمال بود استفاده شده بود که شامل فولیک اسید، کوبالامین و پیریدوکسین بود. پس از ۲ سال follow-up میزان tHCY پلاسما ۲ mmol/L پایین تر از افراد دیگر بود اما تغییر چندانی در سکتة مغزی اخیرشان نداشت و همچنین حوادث قلبی عروقی را نیز در این بیماران کاهش چندانی نداد.

همچنین رژیم غذایی ویتامین دار که حاوی ویتامین B۱۲ فراوان و اسید فولیک و VitB۶ با د میزان tHCY خون را کاهش می دهد که امروزه در مواد غذایی آمریکا استعمال می شود (۱۰).

Interpretation of atherosclerotic thrombotic evidence : مطالعات انجام شده نشان می دهد که

افزایش غلظت tHCY و افزایش ریسک بیماریهای آترو ترومبوتیک عروقی مرتبط است همچنین میزان غلظت tHCY پلاسما با درمان مولتی ویتامین تاثیر بسزایی در در بیماریهای عروقی دارد یعنی با کاهش غلظت tHCY به بیماران ۳mic mol/L باعث کاهش ریسک بیماریهای ایسکمی قلبی تا ۱۶٪ و سکتة مغزی تا ۲۴٪ و ترومبوآمبولی سیاهرگها تا ۲۵٪ می شود.

ولی همچنان تفاوت هایی در ارتباط بین علل مختلف وجود دارد.

نتایج اپیدمیولوژی بدست آمده با متدهای مختلف ارتباط بین شروع افزایش غلظت tHCY و شروع حوادث عروقی را ذکر می کند.

در ضمن قابل اطمینان نبودن اینکه کاهش غلظت tHCY از حوادث عروقی جلوگیری می کند یا نه در مطالعات انجام شده اخیر نشان داده که در سکنه های مغزی recurrent نشان داد که هر چه غلظت tHCY بیشتر کاهش یابد میزان ریسک حوادث عروقی نیز کمتر می شود.

Implication for research: حداقل ۱۲ کلینیکال تریال که هموموسیستتین را در بین ۵۰۰۰۰ بیمار بررسی می کنند وجود دارند که این trials باید کامل شوند و با متآنالیز کردن مستندات مربوط به بیماران و اینکه آیا درمان کاهنده هموموسیستتین ریسک بیماریهای آتروترومبوتیک عروقی را کاهش می دهد. همچنین تحت بررسی است.

Implication for clinical: فولیک اسید همراه با مولتی ویتامین در کاهش دادن ریسک حوادث عروقی و پیشگیری از آن هنوز اثبات نشده است و برایشان reliable data نداریم. ویتامین تراپی هزینه بردار است و ریسکی می باشد.

تکرار ۴۰۰mg دریافت روزانه VitB۶ ممکن است سنسوری پرینرال نوروپاتی ایجاد کند و همچنین فولیک اسید تراپی ممکن است صدمات نورولوژیکی پیشرونده را در افرادی که کمبود Vitb۱۲ دارند ایجاد کند(۹).

با توجه به مطالب ذکر شده و اینکه مطالعات کمی بر روی اختلالات عروقی مزمن انجام شده و در بررسی منابع موجود داخلی درباره ایسکمی مزمن شریانی مطالعه ایی یافت نشد و از آن جا که تشخیص و درمان زود هنگام این اختلالات در ارتقای کیفیت زندگی و کاهش مرگ و میرهای مرتبط با آن موثر است: به



همین دلیل در این مطالعه بیماران بستری با تشخیص بیماری عروقی مزمن تحت بررسی سطح هموسیستین پلاسما قرار گرفته و عوامل مؤثر در ایجاد عوارض همراه هموسیستین بالا نظیر سن، جنس، بیماری زمینه ای و مصرف سیگار مورد ارزیابی قرار گرفت.

## اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS):

### الف-هدف اصلی طرح (General Objective):

تعیین سطح هموهموسیستین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن

### ب-اهداف فرعی (Specific Objectives):

تعیین سطح هموهموسیستین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن در ارتباط با سن بیماران

تعیین سطح هموهموسیستین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن در ارتباط با جنس بیماران

تعیین سطح هموهموسیستین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن در ارتباط با بیماری زمینه ای

تعیین سطح هموهموسیستین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن در ارتباط با مصرف سیگار

### ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives):

نتایج این مطالعه سبب افزایش دانش موجود در این زمینه می گردد و راه را برای پیدا شدن درمانهای

جدید در این زمینه هموار میسازد.

### د-فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش:

سطح هموهموسیستین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن در ارتباط با سن بیماران چقدر است؟

سطح هموهموسیستین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن با جنس بیماران ارتباط دارد.

سطح هموهموسیستین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن با بیماری زمینه ای ارتباط دارد.

سطح هموهموسیستئین سرم در بیماران با ایسکمی شریانی مزمن با مصرف سیگار ارتباط دارد.

جدول متغیرها:

مقیاس	تعریف علمی	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	عنوان متغیر
		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
سال					×		×	سن
مرد/ زن			×				×	جنس
دارد/ ندارد	هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون، دیابت		×				×	بیماری زمینه ای
دارد/ ندارد			×				×	مصرف سیگار
میکرومول / لیتر					×		×	سطح هموهموسیستئین

## فصل دوم

### بررسی متون

در یک مطالعه که توسط رفاهی و همکارانش در سال با عنوان ارتباط هیپرهموמוسیستئینمی و استرس اکسیداتیو با وسعت ضایعات آترواسکلروتیک کرونری انجام شد، ۵۲ بیمار مرد و ۳۶ بیمار زن مبتلا به بیماری شریان کرونری، سطوح سرمی هموهموسیستئین با متد الیزا اندازه گیری شدند. ظرفیت تام آنتی اسیدانت نمونه ها توسط اتوالیزا با استفاده از کیت راندوکس تعیین شدند. ارتباط بین پارامترهای اندازه گیری شده و وسعت ضایعات آترواسکلروتیک با استفاده از آنالیز آماری در دو گروه محاسبه شدند. میانگین سطوح هموهموسیستئین در گروه های کنترل و گروه درمان مشابه بوده و دارای اختلاف معنی داری با هم نبودند. در گروه بیماران میانگین ظرفیت آنتی اسیدانت  $1/34$  و در حالیکه در گروه کنترل  $1/39$  بود و اختلاف معنی داری بین آن ها مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ) (۱۲) .

در مطالعه دیگر توسط منشی کریمی و همکارانش در سال ۱۳۹۰ با عنوان ارتباط مصرف سیگار، فعالیت فیزیکی، وضعیت ویتامین های B۱۲ و اسید فولیک با سطح هموهموسیستئین سرم در بیماران مبتلا به حوادث ایسکمیک عروق مغز انجام شد، ۴۶ بیمار مبتلا به حوادث عروق مغزی ایسکمیک ۷۵-۴۵ ساله و ۴۶ بیمار به ظاهر سالم که از نظر سن و جنس با یکدیگر جفت شده بودند انتخاب و پس از تکمیل رضایتنامه از هر یک از مقدار ۵ سی سی خون وریدی جهت اندازه گیری سطح هموهموسیستئین و ویتامین B۱۲ و اسید فولیک گرفته شد و میزان هموهموسیستئین به روش الایزا و اسید فولیک و ویتامین B۱۲ به روش

رادیوایمونواسی اندازه گیری گردید. با توجه به نتایج حاصل، کمبود و دریافت ناکافی منابع غذایی و ویتامین

B<sub>12</sub> و اسید فولیک و استعمال دخانیات موجب افزایش سطح سرمی هموهموسیستئین و عوارض ناشی از

آن شده و شانس ابتلا به حوادث عروقی مغزی ایسکمیک را افزایش می دهد. در نتیجه برای پیشگیری از این

عوارض استفاده از رژیمهای غذایی غنی از این ویتامین و عدم مصرف دخانیات احتمالاً در کاهش بیماری و

پیشگیری از آن موثر خواهد بود(۱۷).

در یک مطالعه با هدف بررسی ارتباط مارکر هموسیستئین با بیماری های آترواسکلروتیک عروق محیطی

شد. در این مطالعه توصیفی تحلیلی ۵۰ بیمار که با علائم PAD مراجعه کرده بودند تحت CT آنژیوگرافی و

اندازه گیری مارکهای بیوشیمیایی قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد سطح بیومارکهای جدید CRP و

هموهموسیستئین و FBS در افراد مبتلا به PAD بالاتر از گروه کنترل بود ( $p<0,001$ ). ولی سطح سطح

لیپوپروتئین a در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. شایعترین گروه درگیر در این بیماران فمورال سطحی

راست، فمورال سطحی چپ و فمورال مشترک راست بود(۱۱).

مطالعه ایی در سال ۲۰۰۷ با هدف تاثیر کاهش هموهموسیستئین در کاهش مرگ ومیر و بیماریهای

عروقی در بیماران مزمن کلیوی انجام شد. در این مطالعه تصادفی دو سوکور در سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۶ در ۳۶

مرکز و بر روی ۲۰۵۶ بیمار با بیماری مزمن کلیوی انجام شد. بیماران روزانه تحت درمان با یک کپسول

فولیک اسید و ویتامین B۱۲ و ویتامین B۶ قرار گرفتند و یک گروه نیز جهت مقایسه تحت مصرف پلاسبو

قرار گرفت. درمان با ویتامین ها در گروههای کنترل باعث کاهش سطح هموهموسیستئین به ۶,۳ و در گروه

پلاسبو به ۰,۴ رسید. نتایج نشان داد که درمان با این ویتامین ها و کاهش سطح هموهموسیستئین باعث

افزایش زمان بقا و کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به مشکلات کلیوی در نتیجه اختلالات عروقی

نگردید(۲۱).

## فصل سوم

### روش اجرا و طراحی تحقیق

## نوع مطالعه:

این مطالعه یک مطالعه توصیفی تحلیلی می باشد.

## جمعیت مورد مطالعه:

جامعه مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به بیماری مزمن شریانی بستری در بیمارستان ولایت وابسته به دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد.

## مکان و زمان انجام مطالعه:

این مطالعه در بیمارستان ولایت وابسته به دانشگاه علوم پزشکی قزوین در سالهای ۱۳۹۳ - ۱۳۹۲ انجام گردید.

## روش اجرای طرح:

این مطالعه به صورت مقطعی در بیماران دچار ایسکمی شریانی مزمن بستری در بخش جراحی عروق بیمارستان ولایت انجام گردید. اطلاعات مربوط به سن، جنس، وجود بیماری زمینه ای، مصرف سیگار از همه بیماران جمع آوری گردید.

جهت همه بیماران نمونه خون برای تعیین سطح سرمی هموهموسیستین گرفته شد و با استفاده از روش ایمونواسی و با دستگاه آمریکایی Alexis -Roch اندازه گیری شد.



جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری (*Sampling Procedures*):

$$n = \frac{Z^2 P(1 - P)}{d^2}$$

۱,۹۶ : Z

d : میزان دقت می باشد. (۰,۰۶)

P : میزان شیوع مورد انتظار بر اساس مطالعات قبلی (۰,۳) در مطالعه ای که در فرانسه و بر روی ۴۱ بیمار انجام شد فراوانی سطح بالای هموهموسیستئین در ۳۰ درصد بیماران محاسبه گردید.  
تعداد ۹۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند (۹).

روش تجزیه و تحلیل داده ها:

بر اساس چک لیست تهیه شده داده ها جمع آوری شد و بر اساس نرم افزار SPSS۱۶ وارد کامپیوتر شده و داده ها با T-Test در مورد مقادیر کمی و آزمون کای دو جهت تحلیل داده های کیفی مورد آنالیز قرار گرفت .

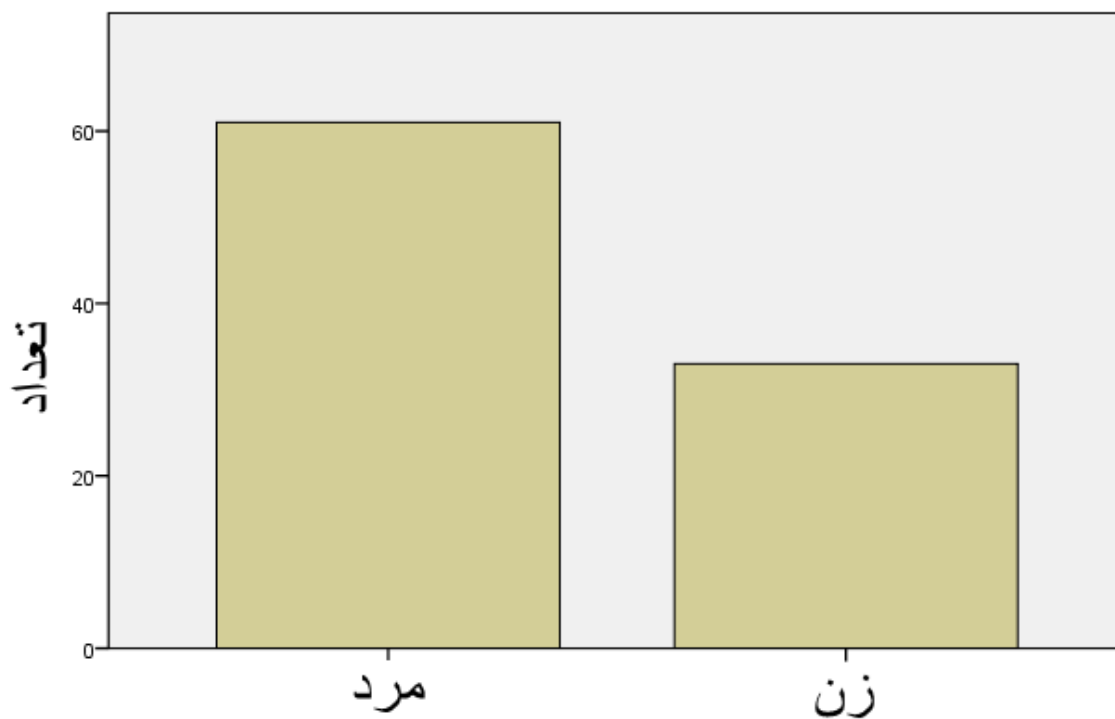
ملاحظات اخلاقی (*Ethical Review*):

طرح پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه انجام گردید، اطلاعات حاصل از طرح به صورت کلی و بدون نام منتشر گردید، طرح برای بیماران توضیح داده شد و بیماران با رضایت وارد طرح می شوند، اگر بیماران دچار عوارض شدند از طرح خارج شدند.

## فصل چهارم

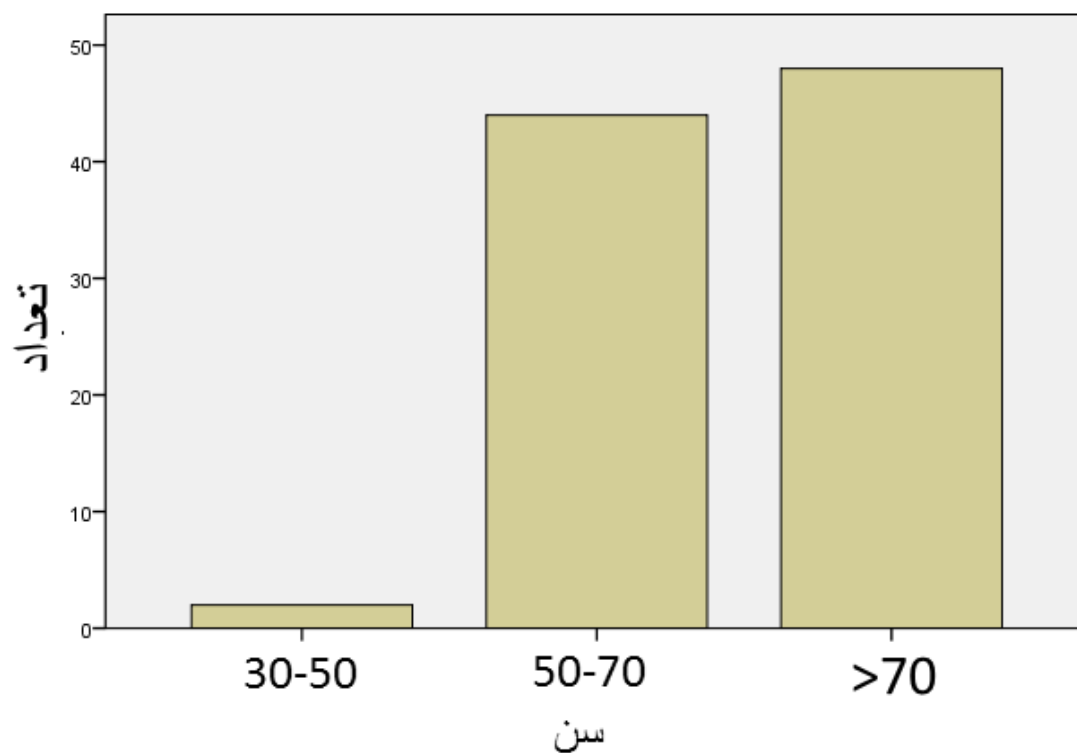
### یافته ها

نمودار شماره ۱: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس جنس



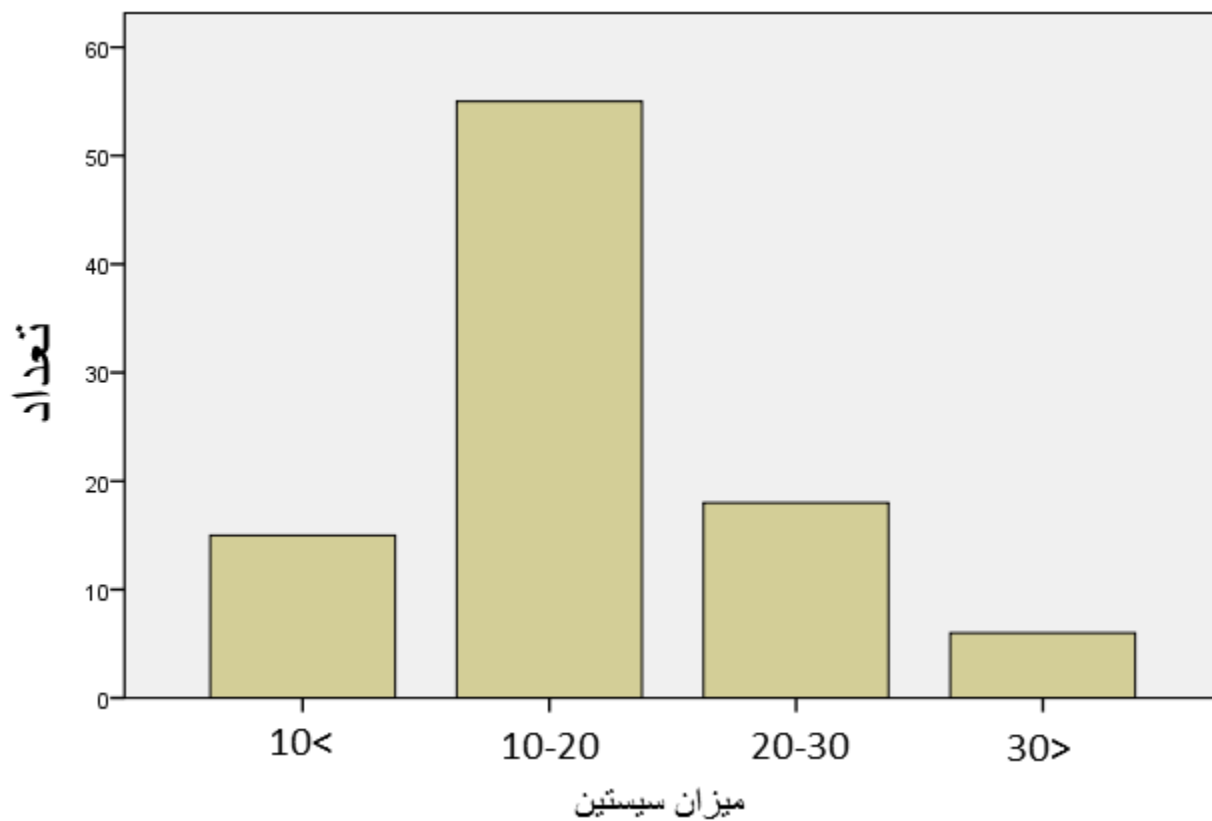
همانطور در نمودار شماره یک نشان داده می شود تعداد بیماران مرد ۶۱ (۶۴/۲٪) و تعداد بیماران زن ۳۳ (۳۴/۷٪) می باشد.

نمودار شماره ۲: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس سن



بر اساس نمودار شماره ۲ تعداد بیمارانیکه در گروه سنی ۳۰-۵۰ ، ۲ نفر ( ۲/۱٪)، تعداد بیمارانیکه در گروه سنی ۵۰-۷۰ سال قرار دارند ۴۴ نفر ( ۴۶/۳٪) و بیمارانیکه در گروه سنی بالاتر از ۷۰ قرار دارند ۴۸ ( ۵۰/۵٪) نفر می باشند.

نمودار شماره ۳: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس میزان سیستین

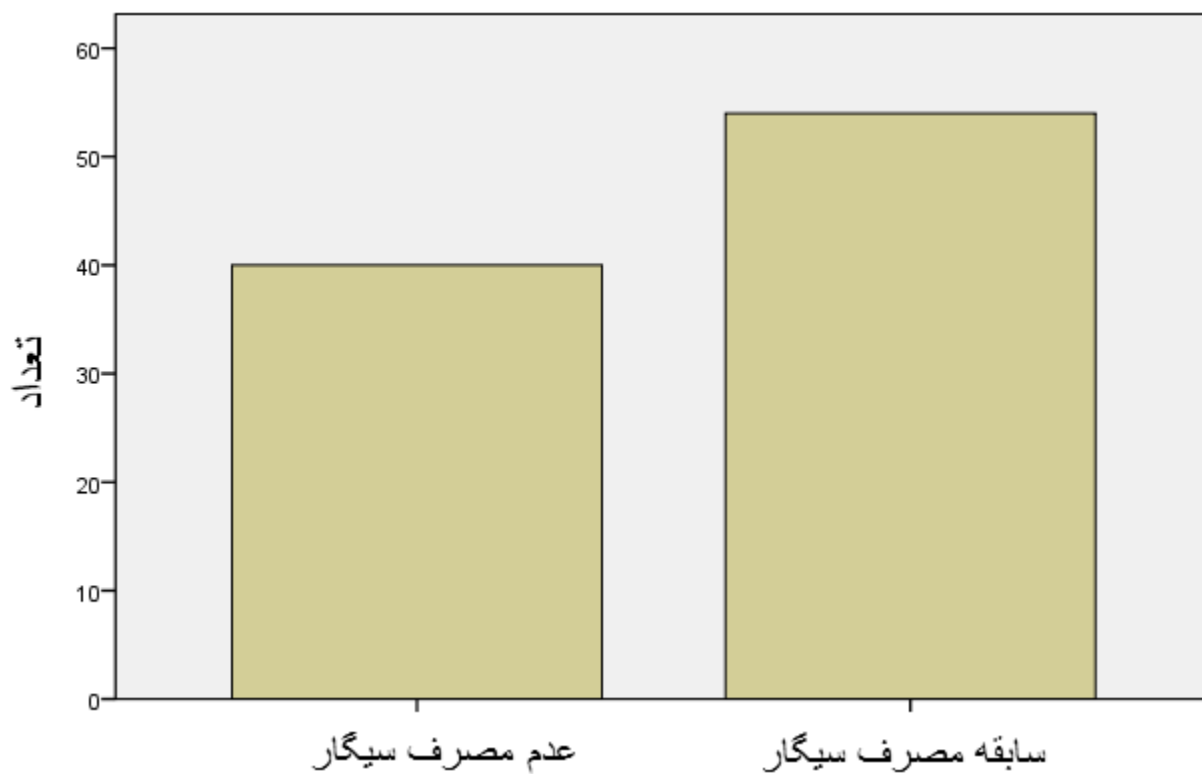


بر اساس نمودار شماره ۳ تعداد ۱۵ نفر (۱۵/۸٪) بیماران دارای سطح سیستین کمتر از ۱۰، ۵۵ (۵۷/۹٪)

بیماران دارای سطح سیستین بین ۱۰-۲۰، تعداد ۱۸ نفر (۱۸/۹٪) دارای سطح سیستین بین ۲۰-۳۰ و تعداد

۶ (۶/۳٪) بیماران دارای سطح سیستین بیشتر از ۳۰ بودند.

نمودار شماره ۴: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس سابقه مصرف سیگار



نمودار شماره ۴ نشان می دهد که در بین بیماران مورد مطالعه ۴۰ نفر (۴۲/۱٪) بیماران دارای سابقه عدم

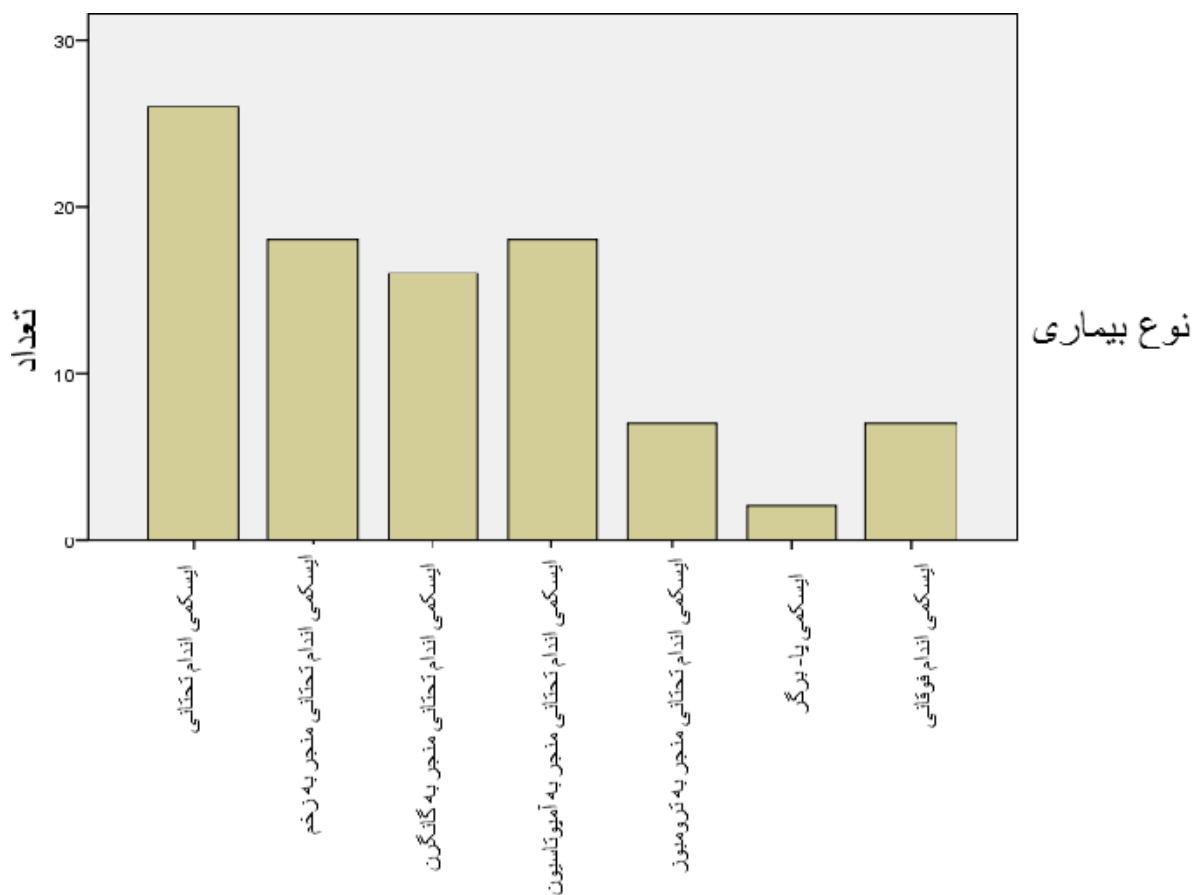
مصرف سیگار و ۵۴ (۵۶/۸٪) بیماران دارای سابقه مصرف سیگار بودند.

نمودار شماره ۵: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس سابقه فشار خون بالا



بر اساس نمودار شماره ۵ تعداد ۶۴ (۶۷/۴٪) از بیماران گروه مورد مطالعه دارای سابقه فشار خون بالا بودند.

نمودار شماره ۶: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس نوع بیماری



طبق نمودار شماره ۶ که بر اساس فراوانی نوع بیماری می باشد تعداد ۲۶ (۲۷/۴٪) دارای ایسکمی اندام

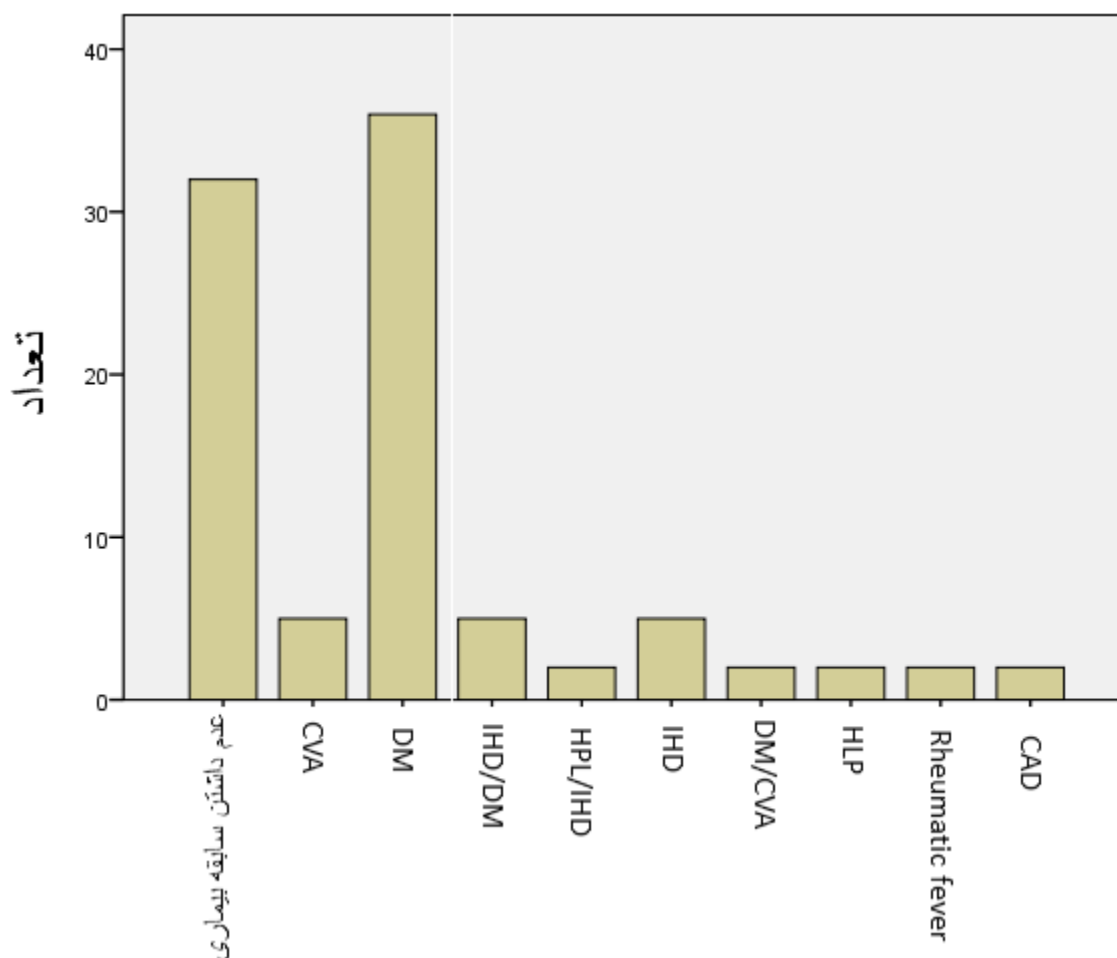
تحتانی، ۱۸ (۱۸/۹٪) ایسکمی منجر به زخم، ۱۶ (۱۶/۸٪) ایسکمی منجر به گانگرن، ۱۸ (۱۸/۹٪) ایسکمی منجر

به آمپوتاسیون، ۷ (۷/۴٪) ایسکمی منجر به ترومبوز، ۲ (۷/۴٪) ایسکمی منجر به برگر و ۷ (۷/۴٪) دارای

ایسکمی اندام فوقانی بودند.



نمودار شماره ۷: فراوانی نمونه های مورد مطالعه بر اساس بیماری زمینه ایی



نمودار شماره ۷ فراوانی نمونه ها را بر اساس بیماری زمینه ایی نشان می دهد . همانطور که در این جدول

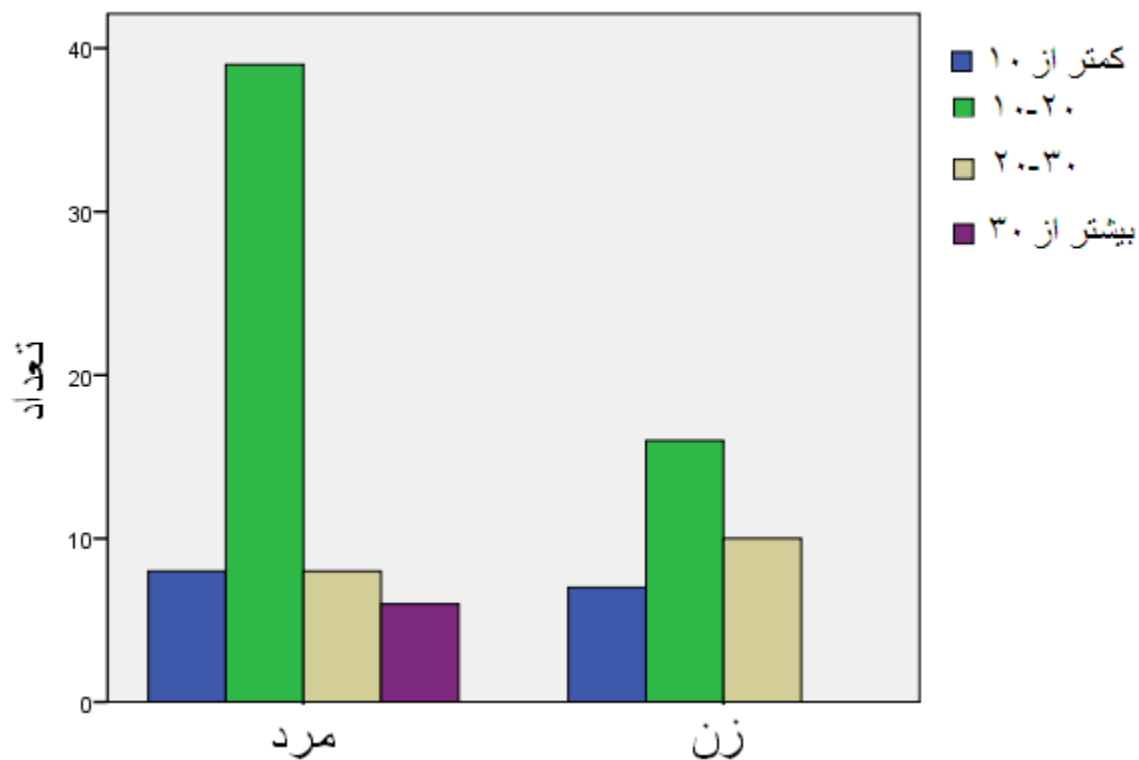
نشان داده می شود تعداد ۳۲ (۳۳/۷٪) از نمونه ها سابقه بیماری زمینه ایی ندارند . و از بین بیمارانیکه دارای

سابقه زمینه ایی هستند ۳۶ (۳۷/۹٪) بیماران مبتلا به دیابت هستند که دارای بالاترین میزان نمونه ها می باشد.

جدول شماره ۱: مقایسه ارتباط بین جنس و میزان سیستئین خون در گروه مورد مطالعه

Pvalue	تعداد کل بیماران بالاتر از ۱۰	بیشتر از ۳۰	۲۰-۳۰	۱۰-۲۰	کمتر از ۱۰	میزان هموسیستئین گروه
۰,۰۴	۵۳	۶	۸	۳۹	۸	مرد
	۲۶	۰	۱۰	۱۶	۷	زن

نمودار شماره ۸: مقایسه ارتباط بین جنس و میزان سیستین خون در گروه مورد مطالعه



جدول و نمودار بالا در رابطه با ارتباط بین میزان سیستین و جنس بیماران در گروه مطالعه می باشد، نشان

داد که بین جنس و میزان سیستین ارتباط معنی داری وجود دارد ( $p=0,04$ ) بطوریکه تعداد بیماران مرد

دارای میزان سیستین بالاتر از ۱۰، ۵۳ نفر و تعداد بیماران زن دارای دراری سیستین بالاتر از ۱۰، ۲۶ نفر می

باشد.

جدول شماره ۲: مقایسه ارتباط بین میانگین هموسیستئین و گروه سنی در گروه مورد مطالعه

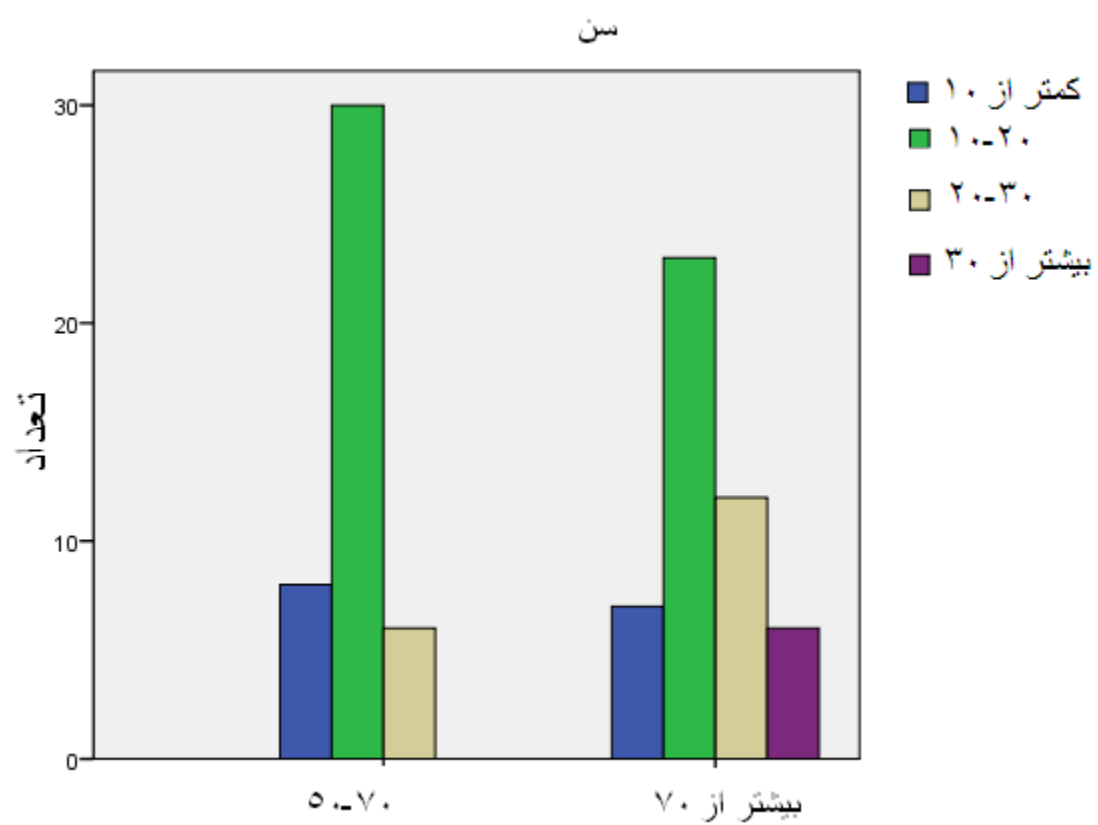
Pvalue	انحراف معیار	میانگین	متغیر
			گروه
۰,۰۰۱	۴,۰۴	۱۳,۳	۵۰-۷۰ سال
	۷,۵	۱۸,۶	بیشتر از ۷۰ سال

در مقایسه میانگین هموسیستئین در بیماران ۵۰-۷۰ ساله و بیشتر از ۷۰ سال، آزمون تی تست نشان داد که

بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت بطوریکه میانگین هموسیستئین در بیماران دارای سن بیشتر از

۷۰ بیشتر از گروه سنی ۵۰-۷۰ ساله بود ( $p=0,001$ ).

نمودار شماره ۹: مقایسه ارتباط بین سن و میزان سیستئین خون در گروه مورد مطالعه



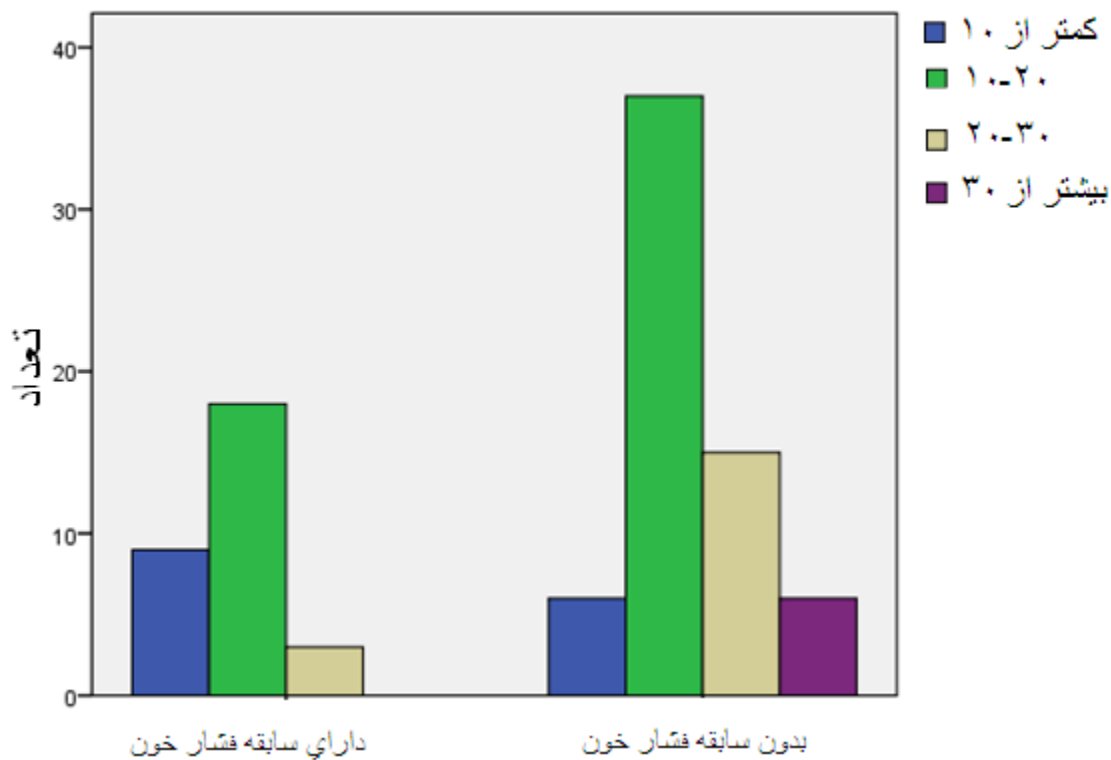
جدول شماره ۳: مقایسه ارتباط بین فراوانی سابقه فشار خون بالا و میزان هموسیستئین خون در

گروه مورد مطالعه

Pvalue	تعداد کل بیماران دارای هموسیستئین بالای ۱۰	بیشتر از ۳۰	۲۰-۳۰	۱۰-۲۰	کمتر از ۱۰	میزان سیستئین گروه
۰,۰۱۷	۲۱	۰	۳	۱۸	۹	بدون سابقه فشار خون
	۵۸	۶	۱۵	۳۷	۶	دارای سابقه فشار خون

نمودار شماره ۱۰: مقایسه ارتباط بین سابقه فشار خون بالا و میزان هموسیستئین خون در گروه

مورد مطالعه



جدول و نمودار بالا در رابطه با ارتباط بین میزان هموسیستئین و سابقه فشار خون بالا بیماران در گروه

مطالعه می باشد، نشان داد که بین سابقه فشار خون بالا و میزان هموسیستئین ارتباط معنی داری وجود

دارد ( $p=0,017$ ) بطوریکه تعداد بیمارانی که دارای سابقه فشار خون بالا بوده و دارای میزان هموسیستئین

بالاتر از ۱۰ بودند ۵۸ نفر ولی در بیماران دارای فشار خون پایین این تعداد ۲۱ نفر بود.

جدول شماره ۴: مقایسه ارتباط بین میانگین و انحراف معیار هموسیستئین و سابقه فشار خون بالا در

### گروه مطالعه

pvalue	انحراف معیار	میانگین	متغیر
			گروه
۰,۰۰۴	۴,۸	۱۷,۷	دارای فشارخون بالا
	۸,۱	۱۳,۷	بدون فشار خون بالا

همانطور که در این جدول ملاحظه می گردد که میانگین هموسیستئین در گروه دارای فشار خون بالا،

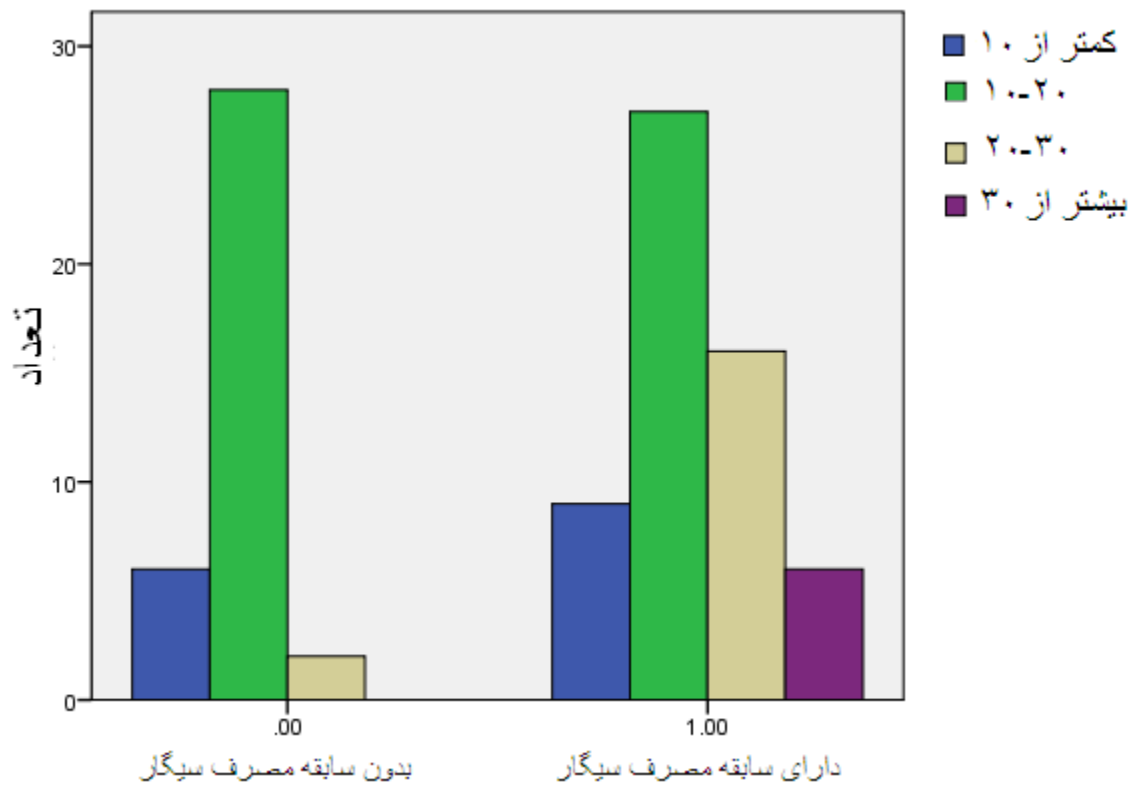
بیشتر از گروه فشار خون پایین بود و اختلاف معنی داری بین آنها مشاهده شد (۰,۰۰۴).



جدول شماره ۵: مقایسه ارتباط بین سابقه مصرف سیگار و میزان سیستئین خون در گروه مورد مطالعه

Pvalue	تعداد کل بیماران دارای سیستئین بالای ۱۰	بیشتر از ۳۰	۲۰-۳۰	۱۰-۲۰	کمتر از ۱۰	میزان سیستئین  گروه
						بدون سابقه سیگار
۰,۰۰۴	۳۰	۰	۲	۲۸	۶	
	۴۹	۶	۱۶	۲۷	۹	دارای سابقه سیگار

نمودار شماره ۱۱: مقایسه ارتباط بین سابقه مصرف سیگار و میزان سیستئین خون در گروه مورد مطالعه



جدول و نمودار بالا در رابطه با ارتباط بین میزان سیستئین و سابقه مصرف سیگار بیماران در گروه مطالعه

می باشد، نشان داد که بین سابقه مصرف سیگار و میزان سیستئین ارتباط معنی داری وجود دارد ( $p=0,004$ )

بطوریکه تعداد بیمارانی که دارای سابقه مصرف سیگار و دارای میزان سیستئین بالاتر از ۱۰ بودند ۴۹ نفر

ولی در بیماران دارای فشار خون پایین این تعداد ۳۰ نفر بود.

جدول شماره ۶: مقایسه میانگین و انحراف معیار هموموسیستین در دو گروه مصرف کننده سیگار و عدم مصرف کننده سیگار

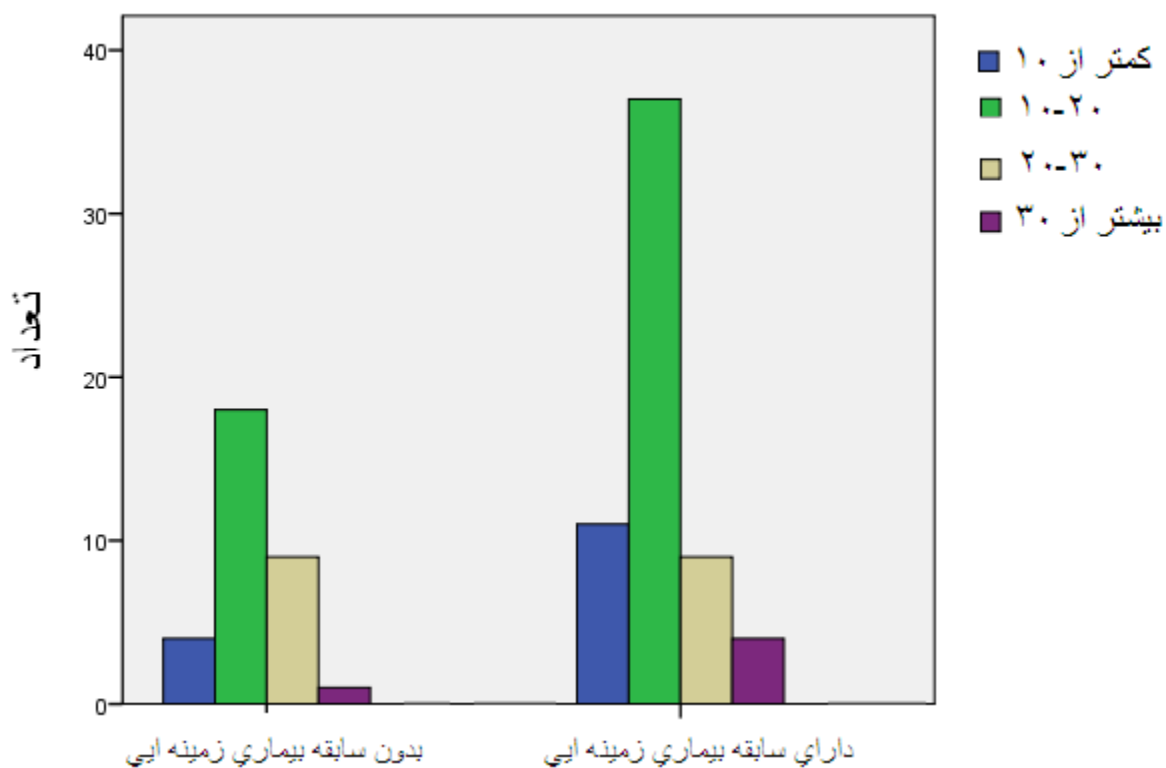
متغیر	میانگین	انحراف معیار	pvalue
گروه			
مصرف کننده سیگار	۱۷,۶	۴,۶	۰,۰۰۱
عدم مصرف سیگار	۱۲,۶	۷,۶	

نتایج جدول بالا نشان می دهد که میانگین هموموسیستین در افراد مصرف کننده سیگار بیشتر از افراد نرمال بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده گردید ( $p=0,001$ ).

جدول شماره ۷: مقایسه ارتباط بین سابقه بیماری زمینه ایی و میزان سیستئین خون درگروه مورد مطالعه

Pvalue	تعداد کل بیماران دارای سیستئین بالای ۱۰	بیشتر از ۳۰	۲۰-۳۰	۱۰-۲۰	کمتر از ۱۰	میزان سیستئین گروه
						بدون بیماری زمینه ایی
۰,۰۰۷	۲۸	۱	۹	۱۸	۴	
	۵۰	۴	۹	۳۷	۱۱	دارای بیماری زمینه ایی

نمودار شماره ۱۲: مقایسه ارتباط بین سابقه بیماری زمینه‌ای و میزان سیستئین خون در گروه مورد مطالعه



جدول و نمودار بالا در رابطه با ارتباط بین میزان سیستئین و سابقه بیماری زمینه‌ای بیماران در گروه

مطالعه می‌باشد، نشان داد که بین سابقه بیماری زمینه‌ای و میزان سیستئین ارتباط معنی‌داری وجود

دارد ( $p=0,004$ ).

جدول شماره ۸: مقایسه ارتباط بین میانگین و انحراف معیار میزان هموسیستئین و سابقه بیماری

زمینه ایی در گروه مورد مطالعه

pvalue	انحراف معیار	میانگین	متغیر
			گروه
۰,۰۴	۵,۳	۱۶,۱	دارای بیماری زمینه ایی
	۸,۱	۱۳	بدون سابقه بیماری زمینه ایی

نتایج این جدول بر اساس آزمون تی تست نشان می دهد که میانگین هموسیستئین در بیماران دارای سابقه

بیماری زمینه ایی بیشتر از بیماران بدون بیماری زمینه ایی می باشد و اختلاف معنی داری بین آنها مشاهده

گردید ( $p=0,04$ ).

## فصل پنجم

### بحث و نتیجه گیری

این مطالعه بر روی ۹۴ بیمار مبتلا به بیماری ایسکمی شریانی مزمن به منظور بررسی میزان هموسیستئین این بیماران و ارتباط بین بیماری زمینه ای، مصرف سیگار، سن و جنس بیماران با میزان هموسیستئین انجام گردید.

نتایج این مطالعه نشان داد که از ۹۴ بیمار تنها ۱۵ نفر (۱۶٪) دارای سطح هموسیستئین زیر ۱۰ (نرمال) بوده و بقیه بیماران ۷۹ (۸۴٪) دارای سطح هموسیستئین بالای ۱۰ بودند. همچنین در بررسی ارتباط بین سطح هموسیستئین غیر نرمال و عوامل خطر (سن بالا، فشار خون بالا، مصرف سیگار، بیماری زمینه ای) رابطه آماری معنی داری بین این عوامل و هموسیستئین بالا مشاهده گردید ( $p < 0,05$ ).

تحقیقات زیادی درباره ریسک فاکتورهای بروز بیماری های قلبی و عروقی شامل اندازه گیری هموسیستئین انجام گرفته است.

هموسیستئین بالا علاوه بر اینکه می تواند ناشی از مسائل ژنتیکی فرد باشد تا حدودی تحت تاثیر سبک زندگی افراد نیز است (۱۰). در اکثر مطالعات نشان داده شده است که میزان هموسیستئین در بیماری های قلبی و عروقی افزایش می یابد. در مطالعه نوع پرست بین هموسیستئین بالا و بیماری عروق محیطی شریانی اختلاف معنی داری مشاهده گردید (۱۱) در مطالعاتی مانند مطالعه ribouilly نیز ارتباط تنگاتنگی بین اختلالات قلبی و عروقی و افزایش هموسیستئین دیده شد (۱۲) همچنین Vija, Perry, Wayne, Nigel choon نشان دادند که افراد مورد مطالعه که دچار سکته مغزی ایسکمیک شده بودند میانگین هموسیستئین سرم در مقابل افراد سالم بالاتر بوده و یک ارتباط وابسته با افزایش احتمال سکته ایسکمیک دارد (۱۴ و ۱۳). در مطالعه Hankey نیز بین افزایش هموسیستئین و افزایش بروز بیماری های عروقی شریانی رابطه معنی داری مشاهده شد (۱۵). در این مطالعه نیز به طور معنی داری ۷۹ درصد بیماران دارای هموسیستئین بالا بودند در



مقابل در مطالعه Rodriguez نه تنها میزان بالاتر نبود بلکه پایین تر از حد نرمال نیز بود (۱۶). همچنین در مطالعه رفاهی و همکارانش نشان داده شد که افزایش هموسیستئین نقش مهمی در پیشرفت ضایعات آرترواسکلروتیک ندارد.

مطالعاتی در رابطه با ارتباط بین مصرف سیگار و افزایش هموسیستئین سرم مورد مطالعه قرار گرفته است. در مطالعه منشی کریمی ارتباط معنی داری بین مصرف سیگار و افزایش سطح هموسیستئین دیده شد و نشان داد که ضریب مثبت استعمال دخانیات نشان دهنده افزایش بیماری در حضور استفاده از سیگار ۲/۷۵ برابر افرادی است که سیگار مصرف نمی کنند (۱۷). همچنین در مطالعات SteinÁ Chrysohoou C, Oshaug A دریافتند که ارتباط مستقیم بین مصرف دخانیات و میزان هموسیستئین تام سرم در افراد سیگاری حدود ۲۰٪ بالاتر از افراد غیر سیگاری است و در هر دو جنس، افراد سیگاری هموسیستئین سرم بالاتری از افراد غیر سیگاری است و هموسیستئین سرم با قطع سیگار کاهش می یابد (۱۸ و ۱۹ و ۲۰) این یافته ها با نتایج مطالعه حاضر همسو می باشند بطوریکه حدود ۶۰ درصد بیماران دارای سایقه مصرف سیگار بودند که از این تعداد تنها ۱۱ درصد دارای سطح نرمال هموسیستئین بودند و بقیه بیماران دارای سطح غیر نرمال بودند.

در این مطالعه میانگین سنی بیماران ۶۹ سال برآورد گردید که میانگین هموسیستئین در گروه سنی ۷۰-۵۰ سال ۱۳,۳، و در گروه سنی بالاتر از ۷۰ سال ۱۸,۶ بود و بین دو گروه اختلاف معنی داری از نظر میانگین هموسیستئین وجود داشت ( $p=0,001$ )، در مطالعه نوع پرست نتایج نشان داد که میانگین سنی بیماران در گروه درمان ۶۲ سال و دارای میانگین هموسیستئین ۱۷,۱۸ بودند (۱۱) که نتایج هم راستا با مطالعه ما بود همچنین در این مطالعه تعداد بیماران مرد به زن ۳۵ به ۱۵ (۷۰ درصد در مقابل ۳۰ درصد) بود که در مطالعه

ما نیز این نسبت ۳۱ (۳۳٪) زن و ۶۳ (۶۷٪) مرد بود که کاملاً هم راستا با مطالعه بالا بود. ولی در مطالعه منشی کریمی بین نمونه های مطالعه از نظر جنس اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

همانطور که ملاحظه شد در این مطالعه میزان هموسیستئین در بیماران به طور معنی داری بالا بود و همچنین این میزان در افراد دارای فشار خون بالا، بیماران سیگاری و دارای بیماری زمینه ای و دارای سن بالا نیز بالاتر از افراد نرمال بود بنابر این می توان نتیجه گرفت که هیپرهموسیستئینمی نقش مهمی در پیشرفت بیماری های مزمن شریانی دارد.

## References

- ۱- Sobczak A, Wardas W, Zielinska-Danch W, Pawlicki K. The influence smoking on plasma homocysteine and cysteine levels in passive and active smokers. Clin Chem Lab Med ۲۰۰۸; ۴۶(۴): ۴۰۸-۴۱۴.
- ۲- Przegl Lek. [Smoking influence on the level of homocysteine and ۵-methyltetrahydrofolic acid in active and non-smokers@ ۶۴(۱۰): ۶۸۵-۶۸۸.
- ۳- Jalali MD, Houseini SAR, Siassi F, Fardad N, Ghiasvand R, Neyestani TR. Study of Methionine, Vitamin B۱۲, and Folic Acid Status in Coronary Atherosclerotic Male Patients. Iranian J Publ Health ۳: ۵۲-۵۹.
- ۴- C.Ronenwett,Gloviczki,Johnston,Krupski,Ouriel,Sidawy.Rutherford.vascular surgery ۶th Edition, Elsevier publisher volume ۲.P۱۰۹۹.
- ۵- Taylor Lm Jr, Moneta GL, Sexton GL, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. J Vasc Surg ۱۹۹۹; ۲۹(۱): ۸-۱۹
- ۶- Bhargava S, Ali A, Manocha A, Kankra M, et al. Homocysteine in occlusive vascular disease: a risk marker or risk factor. Indian J Biochem Biophys ۲۰۱۲; ۴۹ (۶): ۴۱۴-۲۰.
- ۷- Aksoy M, Basar Y, Salmayenli N, Avalp K, Genc FA, Dilege and etal .Hyperhomocysteinemia in patients with arterial occlusive disease. Surg Today ۲۰۰۶; ۳۶(۴)۳۲۷-۳۱.
- ۸- Asfar S, Safar HA. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease:a prospective cohort study and review of the literature.J Cardiovasc Surg (Torino).۲۰۰۷ Oct;۴۸(۵):۶۰۱-۵.
- ۹- -Ravari h, Zafarghandi MR ,Alvandfar D, Saadat S. Serum homocysteine in deep venous thrombosis,peripheral atherosclerosis and healthy Iranian:a case-control study. Pak J Biol Sci ۲۰۰۹ Jul ۱۵; ۱۲(۱۴):۱۰۱۹-۲۴.

۱۰- M.M. McDermott, J.M. Guralnik, A. Corsi et al. Patterns of inflammation associated with peripheral arterial disease: the InCHIANTI study. Am Heart J, ۱۵۰ (۲۰۰۵), pp. ۲۷۶-۲۸۱

۱۱- Noaparast M, Karimian F, Rasul Mirsharifi S, Rabbani S, Vaezi A. Relation between homocysteine and peripheral vascular atherosclerosis: a brief report. J of Tehran University Medical ۲۰۱۳; ۷۱ ( ۴): ۲۵۹

۱۲- Refahi R. Hyper Homocysteine and oxidative stress associated with the extent of coronary atherosclerotic lesions. Tehran Univ Med J ۲۰۰۵; ۶۳(۴): ۳۹۸-۳۱۵.

۱۳- Vija G, Mohammad R. Ferquent consumption of milk,yogurt, cold breakfast cereals, pepers, and cruciferous vegetables and intakes of dietary foliate and riboflavin but not vitamin B-۱۲ and B-۶ are inversely associated with serum total homocysteine concentration in the US population. Am J Clin Nutr ۲۰۰۴ ۸۰(۶): ۱۵۰۰-۱۵

۱۴- Nigel C, kiat T, Seang MS. Hyperhomocysteinemia and Risk of ischemic Among Young Asian Adult. Stroke ۲۰۰۲; ۳۳: ۱۹۵۶-۱۹۶۲.

۱۵- Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease.Lancet ۱۹۹۹ ; ۳۵۴(۹۱۷۶):۴۰۷-۱۳.

۱۶- Guéant-Rodriguez M , Juilliére Y, Candito M, Adjalla CE, Gibelin P, Herbeth B and etal. Association of MTRRA۶۶G polymorphism (but not of MTHFR C۷۷T and A۱۲۹۸C, MTRA۲۷۵۶G, TCN C۷۷G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population. Thromb Haemost. ۲۰۰۵; ۹۴(۳):۵۱۰-۵.

۱۷- Monshi Karimi A. The relationship between smoking, physical activity, the ۱۲ B vitamins and folic acid homocysteine in patients with ischemic cerebrovascular events. Med J Tabriz Univ Med Sci ۲۰۱۰; ۳۲(۲): ۸۱-۸۶.

١٨- Petra Verhoef, Martijn B Katan. A healthy lifestyle lowers homocysteine, but should we care. Am J Clin Nutr ٧٩(٥): ٧١٣-٧١٤.

١٩- ٢٤.Chrysohoou C, Panagiotakos D B, Christo P, Akis Z, Antanis Z, Lambros P. The associations between smoking, Physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in cardiovascular disease . free People the Attica.s study. Vascular Medicine ٩: ١١٧-١٢٣.

٢٠- ٢٥.Oshaug A, Bagge KH, Refsum H. Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platform in the North Sea. European Journal of Clinical Nutrition ٥٢ - ١١.

٢١- Jamison RL and et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. JAMA ٢٠٠٧; ١٢;٢٩٨(١٠):١١٦٣-٧٠.

## **Plasma homocysteine level in chronic vascular disease**

### **Abstract**

**Background:** Homocysteine is an small amino acid, containing sulfur that if increased causing various complications, such as cardiovascular diseases are heart.

**Objective:** The relationship between homocysteine and age, sex, underlying disease, cigarette consumption was determined.

**Materials and Methods:** In this cross - sectional study of ٩٤ patients with chronic arterial disease were studied. Data on age, sex, underlying disease (diabetes, hypertension, hyperlipidemia), smoking status were collected from all patients. Information collected by questionnaires were entered into SPSS software And using descriptive and inferential statistics (t-test and chi-square) were analyzed.

**Results:** In this study, ٣١ (٣٣%) women and ٦٣ (٦٧%) were male with a mean age of ٦٩ years were enrolled. ١٦% of patients with lower homocysteine levels ( $<10$ ) and ٨٤ percent have a high homocysteine ( $>10$ ). The results showed that homocysteine levels in persons with high blood pressure, disease whatsoever, smoking, male gender and age above ٧٠ years were over ١٠ and was a significant difference ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Homocysteine levels was higher in patients with hypertension, Underlying disease, smokers, older age and in men.

**Keywords:** Homocysteine, chronic vascular disease